	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2010-0111303 (43) 공개일자 2010년10월14일
(51) Int. Cl. <i>A61K 9/20</i> (2006.01) <i>A61K 47/34</i> (2006.01) <i>A61K 47/30</i> (2006.01) <i>A61K 31/485</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2010-7018922 (22) 출원일자(국제출원일자) 2009년01월23일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2010년08월25일 (86) 국제출원번호 PCT/EP2009/000438 (87) 국제공개번호 WO 2009/092601 국제공개일자 2009년07월30일 (30) 우선권주장 08001415.2 2008년01월25일 유럽특허청(EPO)(EP) (뒷면에 계속)		(71) 출원인 그뤼넨탈 게엠베하 독일 데-52078 아헨 치글러슈트라쎄 6 (72) 발명자 얀스 외헤인 마리 조세프 벨기에 비-2340 베이르세 투른하우트세버흐 30 안 선 파마슈티카 엔브이 내 키킨스 필립 레너 이레나 벨기에 비-2340 베이르세 투른하우트세버흐 30 안 선 파마슈티카 엔브이 내 (뒷면에 계속) (74) 대리인 장훈

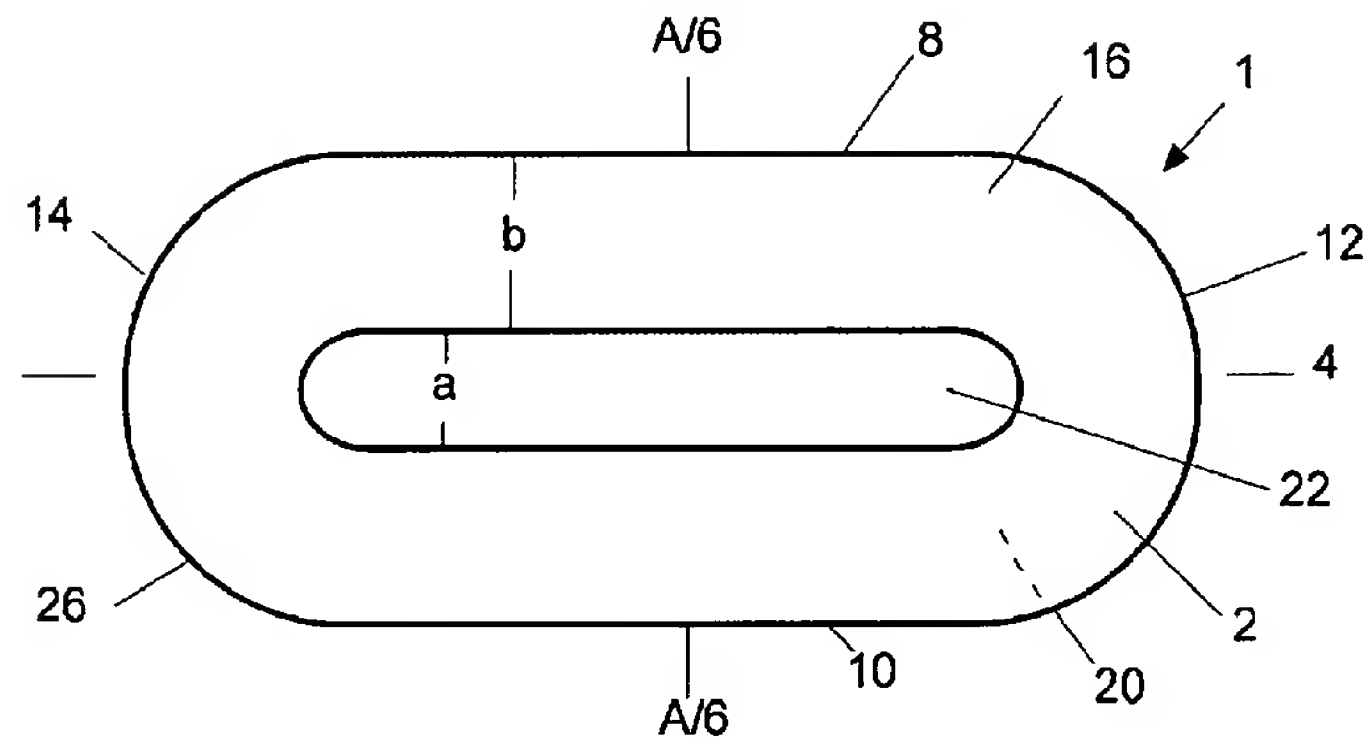
전체 청구항 수 : 총 59 항

(54) 약제학적 투여형

(57) 요약

본 발명은 바람직하게는 함유된 약제학적 활성 화합물(A)이 제어 방출되고, 매우 바람직하게는 내탐퍼성이고, 가장 바람직하게는 연장 방향(E₁)에서 500N 이상의 파단강도(B₁)를 갖고 연장 방향(E₂)에서 500N 미만의 파단강도(B₂)를 갖는 약제학적 투여형에 관한 것이다.

도 1a



(72) 발명자

보르스폴스 요디 피르민 마르켈리네

벨기에 비-2340 베이르세 투른하우트세버흐 30 안
선 파마슈티카 엔브이 내

포르 안느

벨기에 비-2340 베이르세 투른하우트세버흐 30 안
선 파마슈티카 엔브이 내

아르케나우-마릭 엘리자베트

독일 50931 켈른 슈타트랄트귀에르텔 50

마른샤이트 루츠

독일 41239 뮌헨글라트바흐 콘블루멘베그 30

마르톨로메우스 요하네스

독일 52030 아헨 부르크회헨백 5

프레벨 마르크

독일 52156 몬샤우 임 크레빈켈 24

갈리아 에릭

독일 52459 인덴 구트 뢰첼러 5

치글러 이리스

독일 86356 노이쉴스 페.로제거 슈트라쉴 14

쉬에셀레 안드레아

독일 10437 베를린 글라임슈트라쉴 50

(30) 우선권주장

08001416.0 2008년01월25일
유럽특허청(EPO)(EP)

08018221.5 2008년10월17일
유럽특허청(EPO)(EP)

특허청구의 범위

청구항 1

함유된 약리학적 활성 화합물(A)이 제어 방출되고, 연장 방향(direction of extention)(E_1)에서 500N 이상의 파단강도(B_1)를 갖고 연장 방향(E_2)에서 500N 미만의 파단강도(B_2)를 갖는, 약제학적 투여형.

청구항 2

제1항에 있어서, E_1 이 E_2 에 직각인, 약제학적 투여형.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, E_2 가 약제학적 투여형의 주요 연장 방향인, 약제학적 투여형.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 정제인, 약제학적 투여형.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, 타원형 형상(oblong shape)을 갖는, 약제학적 투여형.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 연장 방향 E_2 에서 B_2 보다 큰 힘을 발휘할 경우, 단편을 제공하고, 상기 단편이 다시 이들의 연장 방향에서 500N 이상의 파단강도를 갖는, 약제학적 투여형.

청구항 7

제6항에 있어서, 각 단편의 용적이 약제학적 투여형의 5용적% 이상인, 약제학적 투여형.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 투여형이 전체 표면 $S(\text{mm}^2)$ 가 다음 요건을 충족시키는, 약제학적 투여형:

$$S \geq A \cdot W^{\frac{2}{3}}$$

상기 식에서,

A는 4.5이고,

W는 약제학적 투여형의 총 중량(mg)이다.

청구항 9

제8항에 있어서, A가 6.2인, 약제학적 투여형.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중의 어느 한 항에 있어서, 연장 방향 E_2 에서 힘을 발휘할 경우, 힘의 양이 파단강도(B_2)에 달할 경우, 변형이 투여형의 파괴를 유도하는 견인력(tractive force)을 유발하도록 변형되는, 약제학적 투여형.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중의 어느 한 항에 있어서, 시험관내 조건하에 약제학적 투여형에 최초로 함유된 약리학적 활성 화합물(A)이 0.5h 후 1.0 내지 35중량%, 1h 후 5.0 내지 45중량%, 2h 후 10 내지 60중량%, 4h 후 15중량%

이상, 6h 후 20중량% 이상, 8h 후 25중량% 이상, 12h 후 30중량% 이상 방출되는, 약제학적 투여형.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 있어서, 주요 연장 방향에 대해 방사상 대칭이 아닌, 약제학적 투여형.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 투여형의 주요 연장 영역에 대해 직각인 투여형의 최대 연장부가, 상기 주요 연장 영역에 평행한 투여형의 외상의 중심으로부터 떨어져 있는, 약제학적 투여형.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중의 어느 한 항에 있어서, 적어도 부분적으로 피복물을 추가로 포함하는, 약제학적 투여형.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중의 어느 한 항에 있어서, 중합체(C)를 함유하는, 약제학적 투여형.

청구항 16

제15항에 있어서, 중합체(C)의 중량 평균 분자량이 $100,000 \text{ g mol}^{-1}$ 이상인, 약제학적 투여형.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 상기 중합체(C)가 친수성인, 약제학적 투여형.

청구항 18

제15항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 중합체(C)가 폴리알킬렌 옥사이드 및/또는 하나 이상의 셀룰로스 에테르 유도체를 포함하는, 약제학적 투여형.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 셀룰로스 에테르 유도체가 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 및/또는 하이드록시프로필 셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 약제학적 투여형.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 폴리알킬렌 옥사이드가 폴리에틸렌 옥사이드인, 약제학적 투여형.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 폴리에틸렌 옥사이드의 분자량이 약 500,000 내지 약 15,000,000g/mol인, 약제학적 투여형.

청구항 22

제15항 내지 제21항 중의 어느 한 항에 있어서, 예비젤라틴화 전분을 추가로 포함하는, 약제학적 투여형.

청구항 23

제15항 내지 제22항 중의 어느 한 항에 있어서, 폴리알킬렌 글리콜을 추가로 포함하는, 약제학적 투여형.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 폴리알킬렌 글리콜이 폴리에틸렌 글리콜인, 약제학적 투여형.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중의 어느 한 항에 있어서, 내탐퍼성(tamper resistant)이고, 약리학적 활성 화합물(A)이 함유 가능한, 약제학적 투여형.

청구항 26

제25항에 있어서, 남용 가능한 약리학적 활성 화합물(A)이 오피오이드 또는 오피오이드 유도체인, 약제학적 투여형.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 약리학적 활성 화합물(A)이 타펜타돌인, 약제학적 투여형.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중의 어느 한 항에 있어서, 남용 가능한 하나 이상의 약리학적 활성 화합물(A), 특히 진통제 화합물, 하나 이상의 폴리(알킬렌 옥사이드), 특히 폴리(에틸렌 옥사이드); 하나 이상의 셀룰로스 에테르 유도체, 특히 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC); 및 하나 이상의 폴리알킬렌 글리콜, 특히 폴리에틸렌 글리콜; 및 임의의 첨가제를 포함하는, 약제학적 투여형.

청구항 29

제28항에 있어서, 남용 가능한 활성 성분이 5중량% 이상의 양으로 존재하고, 폴리(알킬렌 옥사이드), 특히 폴리(에틸렌 옥사이드)가 15중량% 이상의 양으로 존재하고, 셀룰로스 에테르 유도체, 특히 HPMC가 5중량%의 양으로 존재하고, 폴리알킬렌 글리콜, 특히 폴리에틸렌 글리콜이 5중량% 이상의 양으로 존재하는, 약제학적 투여형.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중의 어느 한 항에 있어서, 이의 표면의 일부가 불록하고, 이의 표면의 또 다른 일부가 오목한, 약제학적 투여형.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중의 어느 한 항에 있어서,

- 약제학적 투여형의 표면의 일부가 불록하고, 이의 표면의 또 다른 부분이 오목하고;
- 약리학적 활성 화합물(A)가 항정신적으로 작용하는 물질이고;
- 약리학적 활성 화합물(A)의 함량이, 투여형의 총 중량을 기준으로 하여, 0.5중량% 이상이고;
- 중합체(C)의 중량 평균 분자량이 200,000g/mol 이상인 폴리알킬렌 옥사이드이고;
- 중합체(C)의 함량이, 투여형의 총 중량을 기준으로 하여, 15중량% 이상이고;
- 약리학적 활성 화합물(A)가 중합체(C)에 매립되고;
- 약제학적 투여형이 하루에 1번 또는 하루에 두 번 경구 투여되도록 개조되고;
- 약제학적 투여형이 열성형되는, 약제학적 투여형.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중의 어느 한 항에 있어서, 특히 압출된 단일체 괴상(monolithic mass)으로부터 형성된 단일체인, 약제학적 투여형.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중의 어느 한 항에 있어서, 용융 압출로 수득된 단일체 괴상으로부터 다이와 펀치를 사용하여 압축을 통해 제조되는, 약제학적 투여형.

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서, 주위 온도를 나타내는 용융 압출된 단일체 괴상을 압축시켜 수득된, 약제학적 투여형.

청구항 35

제32항 내지 제34항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 압출된 단일체 피상이 압축 전에 절단되는, 약제학적 투여형.

청구항 36

제32항 내지 제35항 중의 어느 한 항에 있어서, 용융 압출이 2축 압출기로 수행되는, 약제학적 투여형.

청구항 37

하나 이상의 약리학적 활성 화합물(A)을 포함하고, 하나의 종축 및 2개의 대향하는 세로 가장자리, 종축에 수직인 횡축 및 2개의 대향하는 가로 가장자리, 전면(front side), 대향 배면(opposite back side) 및 상기 전면과 배면 사이의 원주 림(circumferential rim)을 포함하는 형상을 갖는 약제학적 투여형으로서, 상기 전면 및/또는 배면은 기저 영역을 포함하고, 전면 및/또는 배면은 상기 기저 영역 이상으로 연장되는 하나 이상의 벌지(bulge)를 포함하고, 상기 하나 이상의 벌지는 적어도 하나 또는 두 개의 세로 가장자리 섹션에 및/또는 이에 인접하게 및/또는 적어도 하나 또는 두 개의 가로 가장자리 섹션에 및/또는 이에 인접하게 및/또는 두 개의 세로 가장자리와 두 개의 가로 가장자리 사이에 존재하는, 약제학적 투여형.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 전면 및 상기 배면이 각각, 적어도 두 개의 세로 가장자리에 및/또는 이에 인접하게 섹션에 따라 및/또는 적어도 두 개의 가로 가장자리에 및/또는 이에 인접하게 섹션에 따라 하나 이상의 벌지를 포함하는, 약제학적 투여형.

청구항 39

제37항 또는 제38항에 있어서, 상기 전면 및 상기 배면이 두 개의 대향하는 세로 가장자리의 적어도 2/3에 및/또는 이에 인접하게, 적어도 본질적으로 연속 벌지를 포함하는, 약제학적 투여형.

청구항 40

제37항 내지 제39항 중의 어느 한 항에 있어서, 하나 또는 두 개의 세로 가장자리가 적어도 이들의 길이의 주요 부분에 대해 본질적으로 직선이고/이거나, 하나 또는 두 개의 가로 가장자리가 이들의 길이의 주요 부분에 대해 구부러진, 약제학적 투여형.

청구항 41

제37항 내지 제40항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 전면 및/또는 상기 배면이 상기 약제학적 투여형의 전면 및/또는 배면의 원주형 가장자리에 및/또는 이에 인접하게 본질적으로 원주형 벌지를 포함하는, 약제학적 투여형.

청구항 42

제37항 내지 제41항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 타원형 형태의 상기 약제학적 투여형이 전면의 두 개의 대향하는 세로 가장자리의 주요부에 및/또는 이에 인접하게, 특히 적어도 전면의 세로 가장자리의 2/3에 따라 하나 이상의 벌지를 포함하거나, 타원형 형태의 상기 약제학적 투여형이 상기 약제학적 투여형의 전면과 배면 모두의 두 개의 대향하는 세로 가장자리의 주요부에 및/또는 이에 인접하게, 특히 적어도 상기한 세로 가장자리의 2/3에 따라 하나 이상의 벌지를 포함하거나, 타원형의 상기 약제학적 투여형이 상기 약제학적 투여형의 전면의 원주형 가장자리에 및/또는 이에 인접하게 원주형 벌지를 포함하거나, 타원형 형태의 상기 약제학적 투여형이 상기 약제학적 투여형의 전면과 배면 둘 다의 원주형 가장자리에 및/또는 이에 인접하게 원주형 벌지를 포함하는, 약제학적 투여형.

청구항 43

제37항 내지 제42항 중의 어느 한 항에 있어서, 타원형 형태의 상기 약제학적 투여형이 전면의 두 개의 대향하는 세로 가장자리의 주요부에, 특히 적어도 상기 세로 가장자리의 2/3에 따라 하나 이상의 벌지를 포함하거나, 타원형 형태의 상기 약제학적 투여형이 상기 약제학적 투여형의 전면과 배면 모두의 두 개의 대향하는 세로 가장자리의 주요부에, 특히 적어도 상기 세로 가장자리의 2/3에 따라 하나 이상의 벌지를 포함하거나, 타원형의 상기 약제학적 투여형이 상기 약제학적 투여형의 전면의 원주형 가장자리에 원주형 벌지를 포함하거나, 타원형

형태의 상기 약제학적 투여형이 상기 약제학적 투여형의 전면과 배면 둘 다의 원주형 가장자리에 원주형 별지를 포함하는, 약제학적 투여형.

청구항 44

제37항 내지 제42항 중의 어느 한 항에 있어서, 타원형 형태의 상기 약제학적 투여형이 전면의 두 개의 대향하는 세로 가장자리의 주요부에 인접하게, 특히 적어도 상기 세로 가장자리의 2/3에 따라 하나 이상의 별지를 포함하거나, 타원형 형태의 상기 약제학적 투여형이 당해 약제학적 투여형의 전면과 배면 모두의 두 개의 대향하는 세로 가장자리의 주요부에 인접하게, 특히 적어도 상기한 세로 가장자리의 2/3에 따라 하나 이상의 별지를 포함하거나, 타원형의 상기 약제학적 투여형이 상기 약제학적 투여형의 전면의 원주형 가장자리에 인접하게 원주형 별지를 포함하거나, 타원형 형태의 상기 약제학적 투여형이 상기 약제학적 투여형의 전면과 배면 둘 다의 원주형 가장자리에 인접하게 원주형 별지를 포함하는, 약제학적 투여형.

청구항 45

제37항 내지 제42항 중의 어느 한 항에 있어서, 타원형 형태의 상기 약제학적 투여형이 상기 약제학적 투여형의 전면과 배면 모두의 원주형 가장자리에 인접하게 원주형 별지를 포함하는, 약제학적 투여형.

청구항 46

제37항 내지 제45항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 전면 및/또는 배면, 특히 전면의 기저 영역 및/또는 배면의 기저 영역이 전면 및/또는 배면 위에 하나 이상의 별지 이외에, 특히 대향하는 세로 및/또는 가로 별지 사이에 하나 이상의 만입부(indentation)를 포함하는, 약제학적 투여형.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 전면 및 상기 배면이 하나 이상의 단입부를 포함하는, 약제학적 투여형.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 전면 및 상기 배면 중의 단입부(들)가 적어도 1번 적어도 부분적으로 오프-셋(offset)인, 약제학적 투여형.

청구항 49

제47항 또는 제48항에 있어서, 상기 전면의 모든 만입부와 상기 배면의 모든 만입부가 적어도 부분적으로 오프-셋인, 약제학적 투여형.

청구항 50

제47항에 있어서, 상기 전면의 하나 이상의 만입부와 상기 배면의 하나 이상의 만입부가 일치하는 방식으로 위치되는, 약제학적 투여형.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 전면의 모든 만입부와 배면의 모든 만입부가 일치하는 방식(congruent manner)으로 위치되는, 약제학적 투여형.

청구항 52

제47항 내지 제51항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 만입부가 실린더형 또는 큐브형 또는 입방형 형상 또는 반구 형상을 갖는, 약제학적 투여형.

청구항 53

제37항 내지 제52항 중의 어느 한 항에 있어서, 특히 타원형의 약제학적 투여형의 세로 길이가 30mm를 초과하지 않는, 약제학적 투여형.

청구항 54

제37항 내지 제53항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 전면과 상기 배면의 기저 영역에 대한 평균 두께가 약 1mm 이상, 특히 약 6mm 이하인, 약제학적 투여형.

청구항 55

제37항 내지 제54항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 벌지가 전면의 기저 영역으로부터 뒗/또는 배면의 기저 영역으로부터 수직으로 평균 약 0.5mm 내지 약 2mm 연장되는, 약제학적 투여형.

청구항 56

제37항 내지 제55항 중의 어느 한 항에 있어서, 세로 방향에서의 길이가 약 5mm 내지 약 30mm, 특히 약 15mm 내지 약 25mm의 범위이고, 너비가 약 5mm 내지 약 15mm, 특히 약 7mm 내지 약 12mm의 범위이며, 기저 영역에 대한 두께가 약 1mm 내지 약 6mm, 특히 약 2mm 내지 약 4mm 범위인, 약제학적 투여형.

청구항 57

즉시 방출 또는 지연 방출 경구 투여형으로서의 제1항 내지 제56항 중의 어느 한 항에 따르는 약제학적 투여형의 용도.

청구항 58

내뿜퍼성 또는 내파단성 지연 방출 경구 투여형으로서의 제1항 내지 제56항 중의 어느 한 항에 따르는 약제학적 투여형의 용도.

청구항 59

제1항 내지 제56항 중의 어느 한 항에 따르는 약제학적 투여형을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하고, 상기 약리학적 활성 화합물(A)이 진통제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 치료를 필요로 하는 환자의 통증을 치료하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 약제학적 투여형, 바람직하게는 경구 투여용 정제에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 많은 약제학적 활성 화합물의 경우, 이들은 정제로 경구 투여되는 것이 여전히 바람직하다. 약제학적 활성 성분이 어떻게 제형화되는지에 따라, 이의 방출 패턴이 변형될 수 있다는 것이 또한 익히 공지되었다. 이와 관련하여, 지연 방출 프로파일을 제공하는 정제가 제일 중요하다. 지연 방출 정제는 어떤 상황하에 약제학적 활성 성분이 완전히 및 순간적으로 비제어 방식("복용량-덤핑(dose-dumping)")으로 방출되는데, 이는 규칙적으로 지연 방출 정제용으로 사용된 복용량이 비지연 방출 정제보다 훨씬 많기 때문이라는 것에 주의해야 한다. 이는 활성 성분 및 이의 효능에 따라 심각한 부작용 또는 심지어는 사망을 유발할 수 있다.

[0003] 제어 방출(예: 지연 방출, 연장 방출, 서방출 등)은 각종 개념, 예를 들어, 제어 방출 막을 갖는 약제학적 투여형의 피복, 약리학적 활성 화합물의 매트릭스 내의 매트릭스, 약리학적 활성 화합물의 이온 교환 수지에의 결합, 약리학적 활성 화합물의 착물의 형성 등에 기초할 수 있다. 이러한 맥락에서, 이는 문헌[참조: W.A. Ritschel, Die Tablette, 2. Auflage, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2002]에서 언급될 수 있다.

[0004] 국제공개공보 제W0 01/97783 A1호에서, 약물을 위와 앞(front) 위장관에 의해 경계된 영역의 적어도 일부에 방출시키기 위한 제어 방출, 특히 지연 방출 경구 약물 투여형은 비순환 형상을 갖는 고체 단일체 매트릭스(monolithic matrix)를 사용함으로써 수득되고, 여기서 종축은 물에 1시간 침지 내에 최대 길이 3.0cm를 갖고, 횡축은 최소 길이 1.2cm를 달성한다. 또한, 매트릭스가 평면에 투영될 때 타원형(oval) 또는 평형사변형인 형상을 갖는 것이 필요하다.

[0005] 미국 특허 제4,353,887호는 활성 물질의 제어 방출 및 지연 방출을 나타내는 분할 가능한 정제를 기술한다. 이

는 길이 대 너비 대 깊이의 비가 약 2.5 내지 5:약 0.9 내지 2:1이고, 너비가 길이의 2/3 이하를 구성하는 타원형 형상(oblong shape)을 갖는 압축 정제 상에 피복물을 사용하여 달성한다. 또한, 길이 및 깊이에 대해 수직으로 진행하고 총 깊이가 정제의 깊이의 약 1/3 내지 약 1/2인 하나 이상의 비교적 깊은 분할 그루브(grooves)가 존재해야 한다.

- [0006] 국제공개공보 제W0 01/08661호는 옥시코돈의 서방출, 연장 방출, 반복 방출 및/또는 지연 방출을 제공할 수 있는 제어 방출 제형에 관한 것이다.
- [0007] 국제공개공보 제W0 03/094812호는 서방출 담체 및 진통성 유효량의 오피오이드 진통제를 투여형이 순수하게 투여될 경우에는 실질적으로 방출되지 않는 분리된 무독성 N-메틸-D-아스파테이트 수용체 길항제의 오피오이드 유포리아(euphoria) 억제량과 함께 포함하는 내남용성 오피오이드 함유 고체 투여 약제에 관한 것이다.
- [0008] 국제공개공보 제W0 99/48481호는 활성 약제학적 성분의 제어 방출용 정제를 기술한다. 정제는 코어의 중심을 통해 연장하는 실린더형 홀을 갖는 도넛형 배열(configuration)을 갖는 코어를 포함한다. 코어는 실린더형 홀에 의해 경계짓는 것 이외에는 코어의 모두를 피복하는 소수성의 불용성 물질로 피복된다.
- [0009] GB-A 제2 057 878호는 활성 물질의 지연 및 제어 방출을 수행하는 부가 조성물 중의 하나 이상의 활성 물질로 형성된 콤팩트(compact)를 구성하는 활성 물질의 제어 방출 및 지연 방출을 갖는 분할가능한 정제를 기술하고, 상기 콤팩트는 길이 대 너비 대 깊이의 비가 약 2.5 내지 5: 약 0.9 내지 2:1이고, 너비가 길이의 2/3 이하를 구성하고, 길이 및 깊이에 대해 수직으로 진행하고 총 깊이가 정제의 깊이의 약 1/3 내지 약 1/2이지만, 적어도 가능한 단편의 수와 곱해진 하나의 파편 표면적이 비분할된 정제의 표면적의 최대 15%를 구성하고, 기저 및 상부 표면이 서로 독립적으로 평면이거나 종축에 대해 또는 이 축에 평행에 대해 블록하게 구부러지고, 측면이 평면이고, 말단 표면이 임의의 형상일 수 있고, 가장자리가 임의로 경사지거나 원형이도록 하는 깊이인 하나 이상의 비교적 깊은 그루브가 존재하는 타원형 형상이다.
- [0010] DE-A 제198 56 147호는 장축 및, 장축 위에 투여형의 말단의 투영에 의해 경계짓는 길이를 갖는 고체의 연장(elongate) 투여형을 기술하고, 여기서 장축에 수직으로 배향된 단면적은 장축에 따라 가변적이고 말단 사이에 위치한 단면적으로부터 증가하는 면적을 갖고, 각각의 경우, 최대 면적을 갖는 단면적까지 본질적으로 연속적으로 두 말단을 향하는 최소 면적을 갖고, 이때 다른 말단 근처에 위치한 최대 단면적으로부터 하나의 말단 근처에 위치한 최대 단면적의 거리는 투여형의 길이의 반 이상 장축 위에 투영된다.
- [0011] DE 제28 08 505 C2호는 본질적으로 일정한 속도로 용해되고, 수용성 성분 뿐만 아니라 수 불용성 피복물을 함유하는 정제를 기술한다. 정제의 측면이 폭 0.1 내지 1.0mm, 깊이 0.1 내지 0.4mm 및 길이 0.1mm 이상의 하나 이상의 공동을 포함해야 하고, 상기 공동의 측면이 정제의 전체 측면의 1/6 미만임을 필요로 한다.
- [0012] DE 제692 29 881 T2호에서, 수용성 겔 뿐만 아니라 특정 두께의 특정 피복물의 사용에 의해 지연 방출 프로파일을 갖는 정제를 수득하는 것이 제안되었다. 피복물은 에틸셀룰로스 또는 아세틸셀룰로스를 함유해야 하고, 수 불용성일 뿐만 아니라 위액에 불용성이어야 한다.
- [0013] 제어 방출 프로파일을 갖는 정제는 국제공개공보 제W0 99/48481 A1호에 따라 실린더형 홀을 갖는 도넛형 코어 물질을 사용하여 수득된다. 소수성의 수 불용성 피복물은 실린더형 홀을 둘러싸고 있는 상기한 코어의 측면을 제외하고 도넛형 코어에 적용한다. 이러한 방식으로, 연장 방출 투여용 압축 단일체 정제의 고유 제한은, 즉 중합체의 불용해성으로 인해 경시적 확산 길이 내성의 증가를 극복한다. 분명하게, 이 문제는 도넛형 배열의 내부 노출된 영역에 어떠한 피복도 없음을 보장함으로써 해결되었다.
- [0014] DE 제42 39 085 A1호에는 단지 대향 가장자리가 중간 부분이 아니라 기저 측면과 접촉하는 타원형 정제의 사용을 가능하게 함이 기술된다. 이러한 방식에서, 정제는 단지 한 손을 사용하여 쉽게 분리가능하다. 이러한 타원형 정제를 형성하는 두 파트는 구형 섹터의 형태를 가질 수 있다.
- [0015] 예를 들어, 경구 투여형용 약제학적 제형 또는 이의 제조 방식은 임상 시험 동안, 예를 들어, 사용되는 성분 또는 부형제의 상대적인 양과 관련하여 또는 제조 동안 사용되는 반응 조건 및 반응물과 관련하여 변형된다. 흔히, 적어도 어느 정도도의 이러한 변형은 약제학적 활성 성분의 방출 프로파일에 영향을 미친다. 이는 구체적인 제형의 경우, 변형된 제형으로는 재생될 수 없는 승인된 최적화 방출 프로파일이 이미 밝혀졌다면 특히 불쾌하다. 이러한 경우에, 임상 시험은 저지되어야 하거나, 처음부터 개시되어야 한다. 상기 시나리오의 임상 시험을 통해 새로운 약물 제형을 생성하는데 필요한 거대한 비용은 사실 오히려 불만족스러운 것으로 판명되었다.
- [0016] 증가된 파단강도(내파쇄성(resistant to crushing))을 갖는 약제학적 투여형이 최근에 보고되었다. 이러한 형

태의 투여형은 또한 함유된 약리학적 활성 화합물의 특정 정도의 제어 방출을 또한 나타낼 수 있다. 이러한 약제학적 투여형의 주요 이점은 세분, 특히 통상적 수단에 의한 분쇄, 예를 들어, 모르타르에서의 분쇄 또는 해머에 의한 파쇄가 불가능하거나 적어도 실질적으로 지연된다는 것이다.

[0017] 한편, 증가된 파단강도를 갖는 약제학적 투여형은 함유된 약리학적 활성 화합물의 약물 남용을 피하는데 유용하다. 많은 약제학적 활성 화합물은, 이들의 적합한 적용에서 우수한 활성을 갖는 것 이외에, 또한 남용 가능성을 갖는다, 즉 이들은 남용자에 의해 사용되어 의도된 효과 이외의 효과를 일으킬 수 있다. 예를 들어, 심한 통증 내지 매우 심한 통증을 퇴치시키는데 매우 활성인 아편제는 흔히 남용자가 혼수 상태 또는 유포리아를 유도하기 위해 사용한다. 남용 가능하게 하기 위해, 상응하는 약제학적 투여형, 예를 들어, 정제 또는 캡슐은 세분되고, 예를 들어, 모르타르 중에서 남용자에 의해 분쇄되고, 활성 화합물은, 임의로 탈지던 또는 셀룰로스 충전물을 통해 여과된 후, 바람직하게는 수성 액체 및 생성되는 용액을 사용하여 생성되는 분말로부터 추출되고, 비경구, 특히 정맥내 투여된다. 남용하는 경구 투여와 비교하여, 이러한 투여 유형의 추가의 현상은 남용자에게 목적하는 효과, 즉, "홍분(kick)" 또는 "쇄감(rush)"을 제공하는 활성 화합물 수준의 추가로 가속화된 증가이다. 이러한 홍분은 또한 분말화된 약제학적 투여형이 비내 투여될 경우, 즉 코로 흡입할 경우 수득된다. 남용 가능한 활성 화합물을 함유하는 제어 방출 약제학적 투여형은 남용적으로 다량일 경우조차 경구 흡입될 경우 남용자에 의해 목적시 되는 홍분을 일으키지 않기 때문에, 이러한 약제학적 투여형은 남용되어 지기 위해 또한 세분되고, 추출된다. 그러나, 증가된 파단강도를 나타내는 약제학적 투여형은 통상의 수단으로 분말화될 수 없고, 따라서 비내 투여될 수 없어 약물 남용을 피할 수 있다. 이러한 내탐퍼성(tamper resistant) 투여형과 관련하여, 예를 들어, 국제공개공보 제WO 2005/016313호, 제WO 2005/016314호, 제WO 2005/063214호, 제WO 2005/102286호, 제WO 2006/002883호, 제WO 2006/002884호, 제WO 2006/002886호 및 제WO 2006/082097호를 언급할 수 있다.

[0018] 이들 투여형은 모든 연장 방향(direction of extention)에서 500N 이상의 파단강도를 갖는다.

[0019] 한편, 증가된 파단강도를 갖는 약제학적 투여형은 함유된 약리학적 활성 화합물의 (비의도적) 과투여를 피하는데 유용하고, 이러한 과투여는 다르게 분쇄에 기인하는 지연 효과를 감소시킴으로써 유도된다. 많은 환자, 특히 고령 환자는 흔히 고체 약제학적 투여형, 예를 들어, 정제, 젤라틴 캡슐 등을 섭취하는데 어려움을 갖는 것으로 공지되었다. 고체 투여형은 이들을 질식시키고, 때로 이러한 약제학적 투여형에 대한 뚜렷한 혐오감을 전개시킨다. 이 문제에 대항하기 위해, 통상의 고체 약제학적 투여형을 세분하거나 분쇄시킬 수 있는 각종 장치("정제 파쇄기")가 개발되었다. 이러한 장치는, 예를 들어, 고령자 가정에서 관리 직원에 의해 사용된다. 이어서, 약제학적 투여형은 보호되는 사람에게 정제 등으로서가 아니라 오히려 분말로서, 예를 들어, 정제를 삼키는데 포함되는 어려움을 감소시켜 투여된다. 그러나, 이러한 장치에 의한 약제학적 투여형의 세분은 약제학적 투여형의 내부 구조의 파괴를 유도하여 연장 방출 작용을 없앤다. 결과적으로, 투여 후, 흔히 약제학적 투여형에 원래 함유된 모든 약리학적 활성 물질은 비교적 짧은 시간 내에 방출되고, 이에 의해 물질의 비교적 매우 높은 혈장 농도는 비교적 짧은 시간 프레임 내에서 급작스럽게 도달된다. 이러한 방식으로, 최초 연장 방출 제형은 즉시 방출 제형이 된다. 물질의 약리학적 활성에 따라, 이는 상당한 부작용을 유도할 수 있지만, 극단적인 경우, 심지어 환자를 사망에 이르게 할 수 있다. 그러나, 증가된 파단강도를 갖는 약제학적 투여형은 정제 파쇄기에 의해 세분될 수 없고, 따라서 전체로서 삼켜서 임의의 (비의도적) 과투여를 피해야 한다. 이러한 맥락에서, 예를 들어, 국제공개공보 제WO 2006/082099호를 추가로 언급할 수 있다.

[0020] 이들 투여형은 또한 모든 연장 방향에서 500N 이상의 파단강도를 갖는다.

[0021] 제어 방출 제형의 방출 프로파일은 각종 인자, 예를 들어, 약제학적 투여형 자체의 특성, 매트릭스의 성질 및 함량, 방출 매질의 성질, 활성 화합물의 성질 및 함량, 추가의 약제학적 부형제의 성질 및 함량 뿐만 아니라 이들 인자의 상호관련성에 좌우된다. 방출 프로파일의 제어가 활성 화합물이 매립되는 중합체 매트릭스에 좌우될 경우, 방출 속도는 약제학적 투여형 자체의 특성, 예를 들어, 이의 기하학, 제조 방법, 함유되는 첨가제 및 부형제 등에 좌우된다. 추가로, 방출 속도는 매트릭스 중합체의 성질, 예를 들어, 분자량, 점도, 입자 성질, 기타 중합체와의 상호작용, 쇄 얽힘, 가교결합도, 단량체 단위의 화학적 성질, 매트릭스 물질과 방출 매질의 상호작용(예: 팽윤 및 겔화) 등에 좌우된다. 여전히 추가로, 방출 속도는 활성 화합물의 성질, 예를 들어, 이의 투여량, 입자 크기, 입자 형태 및 방출 매질에서의 이의 용해도에 좌우되고, 이는 또한 각종 성질, 예를 들어, 분자 크기, 분자량, 이온형성성, 산도, 입체 장애, 다이폴의 배열, 친수성 등의 함수이다. 또한, 방출 속도는 소정의 매트릭스 물질과 소정의 활성 화합물의 개별적 상호작용에 좌우된다(참조: Ning Wu et al., Journal of

Controlled Release 102 (2005) 569-81 ; V.S. Manthana et al., Am J Drug Deliv. 2004 2(1) 43-57).

- [0022] 증가된 파단강도를 나타내지 않는 통상의 약제학적 투여형의 방출 프로파일은 일반적으로 약제학적 부형제, 예를 들어, 매트릭스 형성 중합체의 함량 및/또는 성질의 변형에 의해 특정 한계치 내에서 일반적으로 조정될 수 있다.
- [0023] 몇몇 경우에, 신체에서 약물의 방출은 증가된 파단강도를 나타내지 않는 통상의 투여형의 표면적 대 용적 비에 의해 제어될 수 있다는 것이 또한 보고되었다. 예를 들어, 미국 특허 제5,427,798호는 부프로피온 하이드로클로라이드를 함유하고, 약물 함량 50, 100 및 150mg의 정제의 경우 표면적 대 정제 용적 3:1 내지 25:1cm⁻¹을 갖는 필름 피복된 정제를 기술한다. 유사하게, 미국 특허 제4,940,556호 및 미국 특허 제5,198,226호는 디하이드로피리딘 칼슘 채널 차단제를 함유하고, 0.85 내지 1.0의 범위내의 원주 반경에 대한 면적 반경 비를 갖는 회전 타원체(spheroid)를 기술한다.
- [0024] 그러나, 증가된 파단강도를 나타내는 약제학적 투여형과 관련하여, 함량의 변형, 약제학적 부형제의 성질 및/또는 표면적 대 용적 비는 또한 기계적 성질에 영향을 미친다. 이는 약제학적 투여형의 증가된 파단강도가 통상적으로 약제학적 투여형을 제조할 경우, 특별한 방법에 의해 처리되는 특별한 중합체의 존재에 좌우되기 때문이다. 상기한 중합체는 또한 약제학적 활성 화합물을 매립시키는 매트릭스로서 작용하는 것으로 나타난다. 결과적으로, 약제학적 투여형의 파단강도에 필수적인 중합체 매트릭스는 동시에 제어 방출 매트릭스로서 작용하고, 따라서, 중합체의 함량, 특성 및/또는 공간 분포도를 변화시키면 약제학적 투여형의 방출 프로파일의 변화 및 기계적 특성의 변화를 모두 일으킨다.
- [0025] 특별한 문제는 약리학적 활성 화합물의 투여량 및 이에 따라 또한 약제학적 투여형의 총 중량이 비교적 높은 경우 일어난다. 약리학적 활성 화합물 및 약제학적 부형제의 함량 및 특성에 따라, 중합체의 지연제 효과는 특히 증가된 파단강도가 유지될 경우, 약제학적 투여형이 구체적인 투여 섭생, 예를 들어, 하루에 두번에 채택될 수 없을 정도로 강할 수 있다.
- [0026] 한편, 약물 방출을 가속화시킬 목적을 위한 지연제 중합체 함량의 감소는 약제학적 투여형의 기계적 특성에 실질적으로 영향을 미치고, 최악의 경우의 시나리오에서, 이의 구체적이고 독특한 기계적 특성(파단강도)을 완전히 감소시킨다. 또한, 특정 한계치를 초과하는 매트릭스 중합체의 함량의 감소는 기타 목적인 특성, 예를 들어, 저장 안정성의 악화 또는 심지어는 손실을 유도할 수 있다. 불량한 저장 안정성은, 예를 들어, 경시적 방출 프로파일의 변화를 유도한다.
- [0027] 한편, 지연제 중합체의 지연제 효과를 약화시킬 목적을 위한 비지연성 약제학적 부형제(보조제)의 첨가는 투여형의 총 중량을 증가시킨다. 고도로 투여된 약제학적 투여형이 어쨌든 비교적 높은 총 중량을 갖기 때문에, 총 중량의 추가 증가는 불리하고, 환자 순응성(예: 삼킴능)을 악화시킬 수 있다.
- [0028] 따라서, 방출 프로파일이 내뿜퍼성을 감소시키지 않고, 약제학적 투여형의 순응성을 악화시키지 않고 특정 한계치 내에서 가변적일 수 있는 약제학적 투여형, 특히 내뿜퍼성 약제학적 투여형이 필요하다.
- [0029] 본 발명의 목적은 종래 기술의 약제학적 투여형과 비교하여 이점을 갖는 약제학적 투여형을 제공하는 것이다.
- [0030] 본 발명의 또 다른 목적은 종래 기술 상태의 투여형의 단점을 나타내지 않고, 특히 경구 투여형에 도입된 활성 약제 성분의 방출 프로파일의 향상된 제어를 가능하게 하는 경구 투여형을 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 목적은 방출 패턴이 정교한 제형의 조성에 대한 변형에 기인하는 변화를 경험하는, 경구 투여형을 위한 정교한 제형의 원래 방출 프로파일을 회복할 수 있는 것이다.
- [0031] 이들 목적은 이하 기술된 주제에 의해 해결되었다.
- [0032] 발명의 요약
- [0033] 본 발명은 제1 국면에서, 하나 이상의 약제학적 활성 성분을 포함하고, 하나의 종축 및 2개의 대향하는 세로 가장자리, 종축에 수직인 횡축 및 2개의 대향하는 가로 가장자리, 전면(front side), 대향 배면(opposite back side) 및 상기 전면과 배면 사이의 원주 림(circumferential rim)을 포함하는 형상을 갖는 약제학적 투여형, 특히 경구 투여형, 특히 정제에 관한 것으로서, 여기서 상기 전면 및/또는 상기 배면은 기저 영역을 포함하고, 상기 전면 및/또는 상기 배면은 상기 기저 영역 이상으로 연장되는 하나 이상의 벌지(bulge)를 포함하고, 상기 하나 이상의 벌지는 적어도 하나 또는 두 개의 세로 가장자리 섹션에 및/또는 이에 인접하게 및/또는 적어도 하나

또는 두 개의 가로 가장자리 섹션에 맞/또는 이에 인접하게 맞/또는 두 개의 세로 가장자리와 두 개의 가로 가장자리 사이에 존재한다. 투여형의 전면 및/또는 배면, 특히 전면의 기저 영역 및/또는 배면의 기저 영역은 추가로 하나 이상의 만입부(indentation)를 포함할 수 있다.

[0034] 본 발명은 제2 국면에서, 남용 가능한 하나 이상의 약제학적 활성 성분을 포함하고, 하나의 종축 및 2개의 대향하는 세로 가장자리, 종축에 수직인 횡축 및 2개의 대향하는 가로 가장자리, 전면, 대향 배면 및 상기 전면과 배면 사이의 원주 림을 포함하는 형상을 갖는 지연 방출 프로파일을 갖는 내탐퍼성 약제학적 투여형, 특히 지연 방출 프로파일을 갖는 내탐퍼성 경구 투여형, 특히 지연 방출 프로파일을 갖는 내탐퍼성 정제에 관한 것으로서, 여기서 상기 전면 및/또는 상기 배면은 기저 영역을 포함하고, 상기 전면 및/또는 상기 배면은 상기 기저 영역 이상으로 연장되는 하나 이상의 벌지를 포함하고, 상기 하나 이상의 벌지는 적어도 하나 또는 두 개의 세로 가장자리 섹션에 맞/또는 이에 인접하게 맞/또는 적어도 하나 또는 두 개의 가로 가장자리 섹션에 맞/또는 이에 인접하게 맞/또는 두 개의 세로 가장자리와 두 개의 가로 가장자리 사이에 존재한다. 투여형의 전면 및/또는 배면, 특히 전면의 기저 영역 및/또는 배면의 기저 영역은 추가로 하나 이상의 만입부를 포함할 수 있다.

[0035] 본 발명은 제3 국면에서, 함유된 약리학적 활성 화합물(A)이 제어 방출되고, 연장 방향 E₁에서 500N 이상의 파단강도(B₁)를 갖고, 연장 방향 E₂에서 500N 미만의 파단강도(B₂)를 갖는 약제학적 투여형에 관한 것이다.

[0036] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 바람직하게는 이방성 기계적 특성(즉, 상이한 방향에서 상이한 기계적 특성)을 나타낸다.

[0037] 놀랍게도, 약제학적 투여형의 외부 형상을 변형시킴으로써, 방출 프로파일이 동시에 약제학적 투여형의 파단강도를 감소시키지 않고 변형될 수 있다는 것이 밝혀졌다. 특히, 놀랍게도 특정한 취약도를 유도하는 약제학적 투여형의 변형된 외부 형상에도 불구하고, 약제학적 투여형의 총 내탐퍼성은 유지될 수 있다는 것이 밝혀졌다.

[0038] 또한, 놀랍게도 약제학적 투여형의 외부 형상을 변형시킴으로써, 저장 안정성, 예를 들어, 방출 프로파일의 저장 안정성이 저장 전 필적할 만한 방출 프로파일을 갖는 통상의 투여형과 비교하여 증가될 수 있다는 것이 밝혀졌다.

[0039] 본 발명의 약제학적 투여형의 경우, 일반적으로 약제학적 활성 성분의 방출 프로파일에 대한 보다 큰 제어를 가질 수 있다. 방출 프로파일은 보다 정밀한, 예측 가능하고 신뢰가능한 방식으로 미세하게 조정되거나 맞추어질 수 있고; 방출 프로파일은 동일한 제형에 대해 각종 방출 프로파일이 제공될 수 있도록 조작되거나 조정될 수 있다. 본 발명의 약제학적 투여형에 의한 방출 프로파일의 제어는 즉시 방출용으로 고안된 약제학적 투여형 또는 지연 방출(서방출)용으로 고안된 약제학적 투여형에 대해 달성될 수 있다. 여러 상황에서 실질적인 조건하에 심지어 가능하지 않는 것으로 입증된 지연 방출 제형의 용해 프로파일을 변형시키기 위한 친수성 중합체(들)의 선택 및 양에 더 이상 의지할 필요가 없다는 것이 또한 이점이다.

도면의 간단한 설명

[0040] 도 1a는 본 발명의 정제의 개략적인 상부도이다. 도 1b는 도 1a의 정제의 A-A를 따르는 단면도이다.

도 2a는 본 발명의 정제의 또 다른 양태의 개략적인 상부도이다. 도 2b는 도 2a의 정제의 A-A에 따르는 단면도이다.

도 3a는 본 발명의 정제의 또 다른 양태의 개략적인 상부도이다. 도 3b는 도 3a의 정제의 라인 A-A에 따르는 단면도이다. 도 3c는 도 3a의 정제의 B-B에 따르는 단면 측면도이다.

도 4a는 본 발명의 정제의 또 다른 양태의 개략적인 상부도이다. 도 4b는 도 4a의 정제의 라인 A-A에 따르는 단면도이다. 도 4c는 도 4a의 정제의 B-B에 따르는 단면 측면도이다.

도 5a는 본 발명의 정제의 또 다른 양태의 개략적인 상부도이다. 도 5b는 도 5a의 정제의 라인 A-A에 따르는 단면도이다. 도 5c는 도 5a의 정제의 B-B에 따르는 단면 측면도이다.

도 6은 본 발명의 정제의 또 다른 양태의 개략적인 상부도이다. 도 6b는 도 6a의 정제의 A-A에 따르는 단면도이다. 도 6c는 도 6a의 정제의 B-B에 따르는 단면 측면도이다.

도 7a는 통상의 타원형 정제의 개략도이다. 도 7b는 약제학적 투여형의 중간에서 테이퍼 라이트(taper right)에 의해 달성된, 각각 증가된 표면 대 용적 비 및 표면 대 중량 비를 갖는 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의

양태의 개략도이다.

도 8a는 대향하는 측면 상에 두 오목부(recess)("내부 코트야드(inner courtyards)")를 갖는 본 발명에 따르는 바람직한 약제학적 투여형의 개략도이다. 도 8b는 단면의 외관이 H 형상임을 가정함을 나타내는 도 8a에 도시된 약제학적 투여형의 단면의 개략도이다.

도 9a는 도 8a에 도시된 약제학적 투여형의 단면 외관의 개략도이다. 도 9b는 도 9a에 도시된 약제학적 투여형의 단면 외관과 유사한 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 단면 외관의 개략도이다. 도 9c는 도 9a 및 9b에 도시된 약제학적 투여형의 단면 외관과 유사한 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 단면 외관의 개략도이다.

도 10은 본 발명에 따르는 특히 바람직한 약제학적 투여형의 개략도이다. 도 10a는 상부도이고, 도 10b는 측면도이다.

도 11은 실린더형 중심 부재(central element) 및 2개의 구형 캡을 포함하는 통상의 약제학적 투여형의 개략도이다.

도 12는 투여형의 총 표면을 대충 추산하기 위해 동일한 용적 및 표면의 복셀(voxel)로 분할된 바람직한 약제학적 투여형(참조: 도 8a)의 단면의 개략도이다.

도 13은 본 발명에 따르는 바람직한 약제학적 투여형의 개략도이다. 도 13a에 도시된 약제학적 투여형은 십자가 형상을 가정하고, 도 13b에 도시된 약제학적 투여형은 별 형상을 가정한다.

도 14는 본 발명에 따르는 각종 약제학적 투여형의 개략도이다. 도 14a에 도시된 약제학적 투여형은 8 형상을 가정하고, 도 14b에 도시된 약제학적 투여형은 평평해진 땅콩 형상을 가정하고, 도 14c에 도시된 약제학적 투여형은 평행한 이중 실린더 형상을 가정하고, 도 14d에 도시된 약제학적 투여형은 평행한 이중 튜브 형상을 가정하고, 도 14e에 도시된 약제학적 투여형은 중간에 둥근 홈을 갖는 정사각형 형상을 가정하고, 도 14f에 도시된 약제학적 투여형은 웨이브가 있는 형상 또는 물결 모양 품목의 형상을 가정한다.

도 15는 본 발명에 따르는 바람직한 약제학적 투여형의 개략도이다. 도 15a에 도시된 약제학적 투여형은 짧은 튜브의 형상을 가정하고, 도 15b에 도시된 약제학적 투여형은 환의 형상을 가정한다.

도 16은 본 발명에 따르는 바람직한 약제학적 투여형의 개략도이다. 도 16a에 도시된 약제학적 투여형은 대향 측면 위에 두 오목부를 갖는 삼각형 형상을 가정하고, 도 16b에 도시된 약제학적 투여형은 대향 측면 위에 두 오목부를 갖는 오각형 형상을 가정한다.

도 17은 도 10에 도시된 바람직한 약제학적 투여형의 단면 외관의 개략도이다. 도 17a에서, 투여형의 주요 연장 영역(57)에 대해 직각인 투여형의 최대 연장부(56)는 상기한 주요 연장부(57)에 평행인 투여형의 괴상(58)의 중심으로부터 떨어져 있다. 도 17b에서, 괴상(58)의 중심은 괴상의 중심으로부터 거리가 증가함을 지시하는 동심성 환(60a) 내지 (60d)로 둘러싸인다.

도 18은 도 10에 도시된 약제학적 투여형 및 연장 방향 E_1 , E_2 및 E_3 각각에서 파단강도를 측정하기 위한 셋업(set-up)의 개략도이다. 도 18a는 약제학적 투여형을 연장 방향 E_1 에서 파단강도를 측정하기 위해 측정 장치의 두 편평한 조(plain jaws)(61a) 및 (61b) 사이에 어떻게 위치시켜야 하는지를 보여준다. 도 18b는 약제학적 투여형을 연장 방향 E_2 에서 파단강도를 측정하기 위해 측정 장치의 두 편평한 조(61a) 및 (61b) 사이에 어떻게 위치시켜야 하는지를 보여준다. 도 18c는 약제학적 투여형을 연장 방향 E_3 에서 파단강도를 측정하기 위해 측정 장치의 두 편평한 조(61a) 및 (61b) 사이에 어떻게 위치시켜야 하는지를 보여준다.

도 19는 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 파단강도를 측정하기 위해 사용되는 측정 시스템의 바람직한 양태이다. 이 측정 시스템의 두 조 (61a) 및 (61b)는 편평하지 않지만, 엠보싱무늬(embossment)(62) 및 공동(63,64)을 각각 함유한다.

도 20a는 도 10에 도시된 약제학적 투여형을 연장 방향 E_1 에서 파단강도를 측정하기 위해 도 19에 도시된 측정 장치의 두 조(61a) 및 (61b) 사이에 어떻게 위치시켜야 하는지 보여준다. 도 20b는 약제학적 투여형을 연장 방향 E_2 에서 파단강도를 측정하기 위해 측정 장치의 두 조(61a) 및 (61b) 사이에 어떻게 위치시켜야 하는지 보여준다. 도 20c는 약제학적 투여형을 연장 방향 E_3 에서 파단강도를 측정하기 위해 측정 장치의 두 조(61a) 및 (61b) 사이에 어떻게 위치시켜야 하는지 보여준다.

도 21은 본 실시예 I-2에 따르는 정제(H-형상) 및 비교 실시예 C-1에 따르는 정제(타원형)의 제조 직후의 방출 프로파일을 나타낸다.

도 22는 본 실시예 I-1에 따르는 정제(H-형상) 및 본 실시예 I-2에 따르는 정제(H-형상)의 방출 프로파일을 나타낸다.

도 23은 비교 실시예 C-1에 따르는 정제(타원형)의 각종 조건(각각 40℃, 6개월; 25℃, 9개월; 30℃, 9개월)하에서 저장 전후의 방출 프로파일을 나타낸다.

도 24는 본 실시예 I-2에 따르는 정제(H-형상)의 각종 조건(각각 40℃, 6개월; 25℃, 9개월; 30℃, 9개월)하에서 저장 전후의 방출 프로파일을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0041] 명백하게 다르게 기술되지 않는 한, 이후 본 발명의 특별한 국면과 관련하여 기술될 본 발명의 바람직한 양태는 또한 본 발명의 기타 국면에 적용한다. 이와 관련하여, 명세서의 다른 경우에 언급된 유사한 핵심단어, 예를 들어, "약제학적 활성 성분" 및 "약리학적 활성 화합물(A)" 또는 "약제학적 투여형" 및 "정제"와 동의어이거나 적어도 부분적으로 중첩되는 핵심 단어와 관련하여 기술된 양태는 상기 유사한 핵심 단어와 관련하여 적용가능한 것으로 이해된다.
- [0042] 본 발명의 제1 국면은 하나 이상의 약제학적 활성 성분(약리학적 활성 화합물)을 포함하고, 하나의 종축 및 2개의 대향하는 세로 가장자리, 종축에 수직인 횡축 및 2개의 대향하는 가로 가장자리, 전면, 대향 배면 및 상기 전면과 배면 사이의 원주 림을 포함하는 형상을 갖는 약제학적 투여형, 특히 경구 투여형, 특히 정제에 관한 것으로서, 여기서 상기 전면 및/또는 상기배면은 기저 영역을 포함하고, 상기 전면 및/또는 상기 배면은 상기 기저 영역 이상으로 연장되는 하나 이상의 벌지를 포함하고, 상기 하나 이상의 벌지는 적어도 하나 또는 두 개의 세로 가장자리 섹션에 및/또는 이에 인접하게 및/또는 적어도 하나 또는 두 개의 가로 가장자리 섹션에 및/또는 이에 인접하게 및/또는 두 개의 세로 가장자리와 두 개의 가로 가장자리 사이에 존재한다. 투여형의 전면 및/또는 배면, 특히 전면의 기저 영역 및/또는 배면의 기저 영역은 하나 이상의 만입부를 추가로 포함할 수 있다.
- [0043] 비록 정제의 종축 및 횡축의 길이가 본질적으로 동일할 수도 있지만, 본 발명의 정제는 이의 횡축보다 긴 종축을 갖는 것이 바람직하다. 즉, 본 발명의 정제의 바람직한 양태는 타원형 형상을 나타낸다. 종축은 통상적으로 하나의 가로 가장자리에서 대향하는 가로 가장자리에 이르는 두 개의 대향하는 세로 가장자리 사이의 정제의 중간 부분을 통해, 특히 이의 길이가 최대화되는 방식으로 연장된다. 횡축은 통상적으로 하나의 세로 가장자리로부터 대향하는 가로 가장자리로, 특히 이의 길이가 최대화되는 방식으로 연장된다. 횡축은 종축에 대해 수직으로 배향된다.
- [0044] 본 발명의 정제의 전면 및/또는 배면의 기저 영역은 필수적으로 편평할 필요는 없지만, 하나의 양태에서 불규칙적이거나 규칙적인 3차원 패턴을 나타낼 수 있지만, 이는 벌지 또는 만입부의 치수를 향해 상당한 정도로 연장되지 않는다.
- [0045] 본 발명의 정제의 하나의 양태의 전면 기저 영역 및 배면 기저 영역 사이의 평균 거리는 일반적으로 이의 횡축의 길이보다 짧다. 최단 평균 거리를 갖는 정제의 대향 측면은 일반적으로 전면 및 배면 기저 영역을 포함한다.
- [0046] 또 다른 바람직한 양태에 따라, 전면 측면 및 배면 측면 각각이 적어도 두 개의 세로 가장자리에 및/또는 이에 인접하게 섹션에 따라 및/또는 적어도 두 개의 가로 가장자리에 및/또는 이에 인접하게 섹션에 따라 하나 이상의 벌지를 포함하는 정제가 제공된다. 이와 관련하여, 특별한 경우에, 상기 전면 측면 및 상기 배면 측면이 적어도 본질적으로 연속적인 벌지를 두 개의 대향하는 세로 가장자리의 2/3 이상에 및/또는 이에 인접하게 및/또는 두 개의 대향하는 가로 가장자리의 2/3 이상에 및/또는 이에 인접하게 포함하는 것이 훨씬 더 바람직하다.
- [0047] 벌지는 기하학적 단면을 가질 수 있고, 예를 들어, 원형일 수 있거나 직사각형, 삼각형 또는 정사각형 단면을 가질 수 있다. 벌지는 바람직하게는 정제의 너비의 1/2 미만, 보다 바람직하게는 1/3 미만의 너비를 갖는다. 벌지의 길이는 아주 가변적일 수 있다. 개별적 벌지의 총 길이는 이의 위치에 따라 세로 가장자리 또는 가로 가장자리의 길이의 1/2 이상인 것이 바람직하다. 통상적으로, 벌지의 총 길이는 이의 너비보다 훨씬 더 긴데, 예를 들어, 특히 세로 방향으로 배향될 경우, 벌지의 너비의 수배, 예를 들어, 이의 너비의 2배, 3배, 4배, 5배 또는 6배 이상, 또는 특히 가로 방향으로 배향될 경우, 이의 너비의 2배, 3배 또는 4배 이상이다. 본 발명의 의미에서의 벌지는 또한 일련의 인접한 벌지 부분을 포함한다. 이들 벌지 부분은, 상기로부터 관측할 경우, 예

를 들어, 원, 타원형, 직사각형, 정사각형, 삼각형 또는 임의의 기타 다각형 형태의 원주 형상을 가질 수 있거나, 이들 형태에 근접할 수 있거나, 심지어 불규칙한 형태를 가질 수 있다.

[0048] 세로 및/또는 가로 가장자리에 위치한 벌지는 상당한 이동 영역(transition zone) 또는 이동 단계 없이, 즉 "랜드(land)" 없이 정제의 원주 림으로부터 규칙적으로 통과한다. 이러한 양태에서, 림 파트에서 벌지 파트로부터의 완전한 이동이 존재하여 림 및 벌지의 외부 표면이 적어도 섹션에 대해 연속 표면을 형성한다. 세로 가장자리에 인접하거나 가로 가장자리에 인접하게 위치한 벌지는 이와 대조적으로 정제의 원주 림에 직접 위치되는 것이 아니라 기저 영역의 평면에서 림으로부터 부분, 특히 최소 부분에 의해 분리되고, 이는 기저 영역의 파트에 기인할 수 있다. 상기한 최소 부분은 정제 기술 분야에서 "랜드"로서 공지되었다. 이 최소 영역은 일반적으로 벌지 자체의 평균 너비보다 작은 너비를 갖는다. 바람직한 양태에서, 랜드는 약 0.05 내지 약 0.5mm, 예를 들어, 약 0.1mm 범위이다.

[0049] 특히 적합한 양태에서, 본 발명의 정제는 정제의 전면과 배면 모두의 두 개의 세로 가장자리 및/또는 두 개의 가로 가장자리에 벌지가 제공되고, 이들 벌지는 적어도 세로 및/또는 가로 가장자리의 길이의 1/2 이상, 보다 바람직하게는 세로 및/또는 가로 가장자리의 길이의 2/3 이상, 보다 더 바람직하게는 세로 및/또는 가로 가장자리의 총 길이에 대해 연장한다. 또 다른 바람직한 양태에서, 벌지는 각각의 세로 및 가로 가장자리에 및/또는 이에 인접하게 전면 및/또는 배면의 기저 영역, 바람직하게는 전면 및 배면을 연속적으로 제한한다. 향상된 방출 프로파일과 관련하여 가장 바람직한 결과는, 예를 들어, 정제의 두 개의 세로 가장자리 또는 정제의 두 측면에 벌지를 갖는 본 발명의 정제로 수득할 수 있다. 이들 정제의 단면은 H-형상을 갖거나 H-형상에 근접한 것으로 기술될 수 있다. H-형상이란 표현을 사용하여, 대향하는, 특히 오히려 편평한 기저 영역을 갖는 정제 본체에 정제 본체의 양 측면 위의 세로 가장자리에 대향하는 벌지가 제공됨을 기술할 것이다. 예를 들어, 하나의 H-형상 양태에서, 벌지는 대향하는 세로 가장자리에 따르는 벌지 사이의 측면 거리와 비교하여 단지 최소 정도로 이들 각각의 기저 영역 이상으로, 예를 들면 약 1 또는 2mm 이하로 돌출될 수 있다.

[0050] 하나의 바람직한 양태에서, 본 발명의 정제, 특히 이의 타원형 형태는 두 개의 대향하는 세로 가장자리의 주요부에 또는 이에 인접하여, 특히 이에 인접하여, 특히 전면의 세로 가장자리의 2/3에 따라 하나 이상의 벌지를 포함한다. 또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명의 정제, 특히 이의 타원형 형태는 정제의 전면과 배면 모두의 두 개의 대향하는 세로 가장자리의 주요부에 또는 이에 인접하여, 특히 이에 인접하여, 특히 적어도 세로 가장자리의 2/3에 따라 하나 이상의 벌지를 포함한다. 또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명의 정제, 특히 이의 타원형 형태는 상기 정제의 전면의 원주형 가장자리에 또는 이에 인접하여, 특히 이에 인접하여 원주형 벌지를 포함한다. 또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명의 정제, 특히 이의 타원형 형태는 상기 정제의 전면 및 배면 둘다의 원주형 가장자리에 또는 이에 인접하여, 특히 이에 인접하여 원주형 벌지를 포함한다.

[0051] 본 발명의 정제의 또 다른 적합한 양태에 따라, 하나 또는 두 개의 세로 가장자리는 적어도 이들의 길이의 주요 파트에 대해 본질적으로 평행이고/이거나 하나 또는 두 개의 가로 가장자리는 이들 길이의 주요 파트에 대해 구부러지고, 특히 본질적으로 원형 아크 형태로 구부러진다는 것이 제공된다. 세로 가장자리가, 예를 들어, 적어도 섹션에 대해 웨이브형 가장자리 부분을 갖는 기타 불규칙하거나 규칙적인 형상을 나타내는 것이 또한 물론 가능하다. 가로 가장자리가 삼각형 형상 또는 임의의 기타 다각형 형상을 나타내는 것이 또한 가능하다. 일반적으로, 세로 및 가로 가장자리 모두는 정제의 전면 및 배면의 원주를 형성한다.

[0052] 대부분의 적용의 경우, 정제의 세로 길이, 즉 종축의 길이는 30mm를 초과하지 않는 것이 충분하다.

[0053] 또 다른 양태에 따라, 본 발명의 정제는 바람직하게는 전면 및 배면의 기저 영역에 대해 약 1mm 이상, 특히 약 6mm 이하, 보다 특히 약 1 내지 약 3mm 이상, 특히 약 2 내지 약 4mm의 평균 두께를 갖는다.

[0054] 본 발명의 정제의 한 양태에 따라서, 벌지는 전면의 기저 영역으로부터 및/또는 배면의 기저 영역으로부터 수직으로 평균 약 0.5 내지 약 2mm, 특히 약 0.5 내지 약 1mm 연장된다.

[0055] 본 발명의 정제는 바람직하게는 세로 방향으로 약 5 내지 약 30mm, 특히 약 15 내지 약 25mm, 보다 특히 약 17 내지 약 23mm, 더욱 더 특히 약 21mm의 길이, 약 5 내지 약 15mm, 특히 약 7 내지 약 12mm, 더욱 특히 약 7 내지 약 10mm, 더욱 더 특히 7mm, 9mm 또는 10mm의 너비; 및 기저 영역에서 약 1 내지 약 6mm, 특히 약 1.5 내지 약 4mm, 더욱 더 특히 2 내지 약 4mm, 더욱 더 특히 약 2.5 내지 약 3.5mm의 두께를 갖는다.

[0056] 상기한 바와 같이, 본 발명의 정제의 전면 및/또는 배면, 특히 전면의 기저 영역 및/또는 배면의 기저 영역은 하나의 양태에서 추가로 하나 이상의 만입부를 포함할 수 있다. 밝혀진 바와 같이, 이는 일반적으로 방출 프로파일 제어를 추가로 향상시킨다. 만입부는 일반적으로 하나의 양태에서 정제의 전체 표면에 제공되거나 매립된

중공 공간(hollow space)을 나타낸다. 예를 들어, 전면, 배면, 특히 전면 및/또는 배면의 기저 영역, 림 및/또는 하나 이상의 벌지는 하나 이상의 만입부가 제공된다.

[0057] 만입부는, 상부에서 관찰할 경우, 불규칙적이거나 규칙적인 형상, 예를 들어, 정사각형, 직사각형, 삼각형 또는 타원형 또는 원 형태를 가질 수 있다. 하나의 양태에서, 만입부는 실린더, 큐브, 입방형 또는 반구 형태를 취할 수 있고, 즉 만입부를 형성하는 벽 및 개구부는 실린더, 큐브, 입방형 또는 반구 형태를 밀접하게 기술하게 된다. 상부에서 관찰할 경우, 만입부의 실루엣 형상은 본질적으로 동일한 너비 및 길이 치수를 갖는다. 상부에서 관찰할 경우, 만입부의 실루엣 형상은 너비 치수보다 긴 길이 치수, 예를 들어, 너비 치수의 2배, 3배 또는 4배 이상인 길이 치수를 갖는다. 따라서, 상부에서 관찰할 경우, 실루엣 형상은 오히려 연장될 수 있고, 예를 들어, 직사각형일 수 있고, 규칙적인 실루엣 형태, 예를 들어, 직선, 웨이브형 또는 지그재그 형태를 가질 수 있거나, 오히려 불규칙적일 수 있다. 또 다른 양태에서, 만입부의 어레이가, 예를 들어, 전면 및/또는 배면 위에 형성될 수 있다. 많은 적용에서, 상부에서 관찰될 경우, 만입부의 실루엣 형상이, 예를 들어, 환형, 정사각형 또는 약간 타원형이거나 약간 직사각형 형상을 갖는 것으로 밝혀질 수 있는 바와 같이, 본질적으로 이의 너비 치수와 동일한 길이 치수를 갖는 것이 충분한 것으로 밝혀졌다. 횡축에 평행하게 규칙적으로 측정된 상기한 만입부의 너비 치수는 일반적으로 정제의 가로 길이의 1/2 미만, 특히 정제의 가로 길이의 1/3 미만이다. 하나의 양태에서, 너비 치수는 본질적으로 만입부의 깊이와 동일하거나 만입부의 깊이의 2배 또는 3배 이하이다. 종축에 평행하게 규칙적으로 측정된 만입부의 길이 치수는 일반적으로 정제의 세로 길이의 3/4 이하, 특히 정제의 세로 길이의 1/2 이하, 바람직하게는 정제의 세로 길이의 1/3 이하이다. 정제 중의 홀은 본 발명의 의미에서 만입부는 아니다. 실루엣 형상 및 상기 만입부의 깊이는 목적하는 방출 프로파일에 따라 가변적일 수 있다. 일반적으로 이들 만입부의 깊이는 취급시 정제를 통한 홀이 형성되는 것을 방지하기 위해 정제의 두께에 너무 밀접해지지 않아야 한다는 것에 주의를 기울여야 한다. 바람직하게는, 만입부는 본 발명의 정제의 두께의 1/2을 초과하지 않는 깊이를 갖는다. 대부분의 적용에서, 상기한 만입부의 최대 깊이가 본 발명의 정제 두께의 1/3을 초과하지 않는다는 것은 흔히 이미 충분하다. 본 발명의 정제의 평균 두께는 일반적으로 정제의 전면과 배면 사이의 거리 또는 바람직하게는 전면의 기저 영역과 배면의 기저 영역 사이의 거리로서 측정된다.

[0058] 전면 및 배면이라는 표현을 사용함으로써, 본 발명의 정제가 각각 벌지 및/또는 만입부가 제공될 수 있는 두 개의 대향 측면을 갖는다는 것을 기술한다. 결과적으로, 전면의 선택 및 배면의 선택은 오히려 임의적이다. 따라서, 표현 전면 및 배면은 또한 제1 측면 및 대향하는 제2 측면으로 각각 대체될 수 있다.

[0059] 본 발명의 하나의 양태에서, 전면 및/또는 배면, 특히 전면의 기저 영역, 특히 본질적으로 편평한 기저 영역 및/또는 배면의 기저 영역, 특히 본질적으로 편평한 기저 영역이 하나 이상의 벌지 이외에 하나 이상의 만입부를 특히 대향하는 세로 및/또는 가로 벌지 사이에 포함하는 정제가 제공된다.

[0060] 본 발명의 하나의 양태에서, 전면 및 배면 모두가 하나 이상의 만입부를 포함함이 제공된다.

[0061] 본 발명의 정제의 전면과 배면 위의 만입부는 적어도 한번 적어도 부분적으로 오프-셋일 수 있거나, 적어도 한번 일치하는 방식(congruent manner)으로 위치될 수 있다. 하나의 바람직한 양태에서, 전면의 모든 만입부와 배면의 모든 만입부는 적어도 부분적으로 오프-셋이거나, 일치하는 방식으로 위치된다.

[0062] 만입부는 본 발명의 정제의 전면 및/또는 배면의 기저 영역에서 규칙적으로 위치된다. 예를 들어, 2개 이상의 상기 만입부를 서로 인접하게, 예를 들어, 전면 및/또는 배면의 세로 가장자리 사이에 위치한 줄에 위치시킬 수 있다. 만입부는 바람직하게는 본 발명의 정제의 전면 및/또는 배면의 세로 가장자리에 또는 이에 인접하게 대향하는 세로로 연장하는 벌지 사이에 위치된다.

[0063] 하나의 바람직한 양태에서, 본 발명의 정제, 특히 이의 타원형 형태는 두 개의 세로 가장자리의 주요부에서 또는 이에 인접하게, 특히 이에 인접하게, 특히 적어도 전면의 세로 가장자리의 2/3를 따라 하나 이상의 벌지를, 그리고 특히 대향하는 세로 가장자리에 따르는 벌지 사이에 하나 이상의 만입부를 포함한다.

[0064] 또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명의 정제, 특히 이의 타원형 형태는 두 개의 대향하는 세로 가장자리의 주요부에 또는 이에 인접하게, 특히 이에 인접하게, 특히 적어도 정제의 전면 및 배면 모두의 세로 가장자리의 2/3에 따라 하나 이상의 벌지를 포함할 뿐만 아니라 정제의 전면 및/또는 배면 위, 특히 정제의 전면의 기저 영역 및/또는 배면의 기저 영역 위에, 특히 각각 전면 및/또는 배면 위의 대향하는 세로 가장자리에 따라 위치한 벌지 사이에 하나 이상의 만입부를 포함한다. 또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명의 정제, 특히 이의 타원형 형태는 상기 정제의 전면 및/또는 배면의 원주형 가장자리에 또는 이에 인접하게, 특히 이에 인접하게 원주형 벌

지를, 전면 및/또는 배면 위에, 특히 전면 및/또는 배면 상의 원주형 벌지에 의해 제한되는 기저 영역 위에 하나 이상의 만입부를 포함한다. 또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명의 정제, 특히 이의 타원형 형태는 상기 정제의 전면과 배면 모두의 원주형 가장자리에 또는 이에 인접하게, 특히 이에 인접하게 하나의 원주형 벌지를, 전면 및 배면 위에, 특히 전면의 원주형 벌지에 의해 제한되는 기저 영역 및 배면의 원주형 벌지에 의해 제한되는 기저 영역 위에 하나 이상의 만입부를 포함한다.

- [0065] 일반적으로, 본 발명의 정제 내로 도입될 수 있는 약제학적 활성 성분(들)(약리학적 활성 화합물(들))에 대한 제한은 없다.
- [0066] 적합한 활성 성분은 국소 생리학적 효과를 발휘하는 것들 뿐만 아니라 경구 투여 후 전신 효과를 발휘하는 것들이다. 적합한 활성 성분의 예는 다음을 포함한다:
- [0067] 진통제 및 소염제(NSAID, 펜타닐, 인도메타신, 이부프로펜, 케토프로펜, 나부메톤, 파라세타몰, 피록시캄, 트라마돌, COX-2 억제제, 예를 들어, 셀레콕시브 및 로페콕시브);
- [0068] 항부정맥제(프로카인아미드, 퀴니딘, 베라파밀);
- [0069] 항균제 및 항원충제(아목시실린, 암피실린, 벤자틴 페니실린, 벤질페니실린, 세파클로르, 세파드록실, 세프프로질, 세푸록심 아세틸, 세팔렉신, 클로람페니콜, 클로로퀸, 시프로플록사신, 클라리트로마이신, 클라불란산, 클린다마이신, 독시크실린, 에리트로마이신, 플루클록사실린 나트륨, 할로판트린, 이소니아지드, 카나마이신 설페이트, 린코마이신, 메플로퀸, 미노사이클린, 나프실린 나트륨, 날리딕스산, 네오마이신, 노르플록사신, 오픈록사신, 옥사실린, 페녹시메틸-페니실린 칼륨, 피리메타민-설파독심, 스트렙토마이신, TMC207);
- [0070] 항응고제(와파란);
- [0071] 항우울제(아미트립틸린, 아목사핀, 부트립틸린, 클로미프라민, 데시프라민, 도티에핀, 독세핀, 플루옥세틴, 레복세틴, 아미네프틴, 셀레길린, 게피론, 이미프라민, 탄산리튬, 미안세린, 밀나시프란, 노르트립틸린, 파록세틴, 세르트랄린; 3-[2-[3,4-디하이드로벤조푸로[3,2-c]피리딘-2(1H)-일]에틸]-2-메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온);
- [0072] 당뇨병 치료제(글리벤클라미드, 메트포르민);
- [0073] 항간질제(카바마제핀, 클로나제팜, 에토석시미드, 가바펜틴, 라모트리진, 레벤티라세탐, 페노바르비톤, 페니토인, 프리미돈, 티아가빈, 토피라메이트, 발프로마이드, 비가바트린);
- [0074] 항진균제(암포테리신, 클로트리마졸, 에코나졸, 플루코나졸, 플루시토신, 그리세오풀빈, 이트라코나졸, 케토코나졸, 미코나졸 니트레이트, 니스타틴, 테르비나핀, 보리코나졸);
- [0075] 항히스타민제(아스테미졸, 신나리진, 사이프로헵타딘, 데카보에톡실오라타딘, 펙소페나딘, 플루나리진, 레보카바스틴, 로라타딘, 노라스테미졸, 옥사토미드, 프로메타진, 테르페나딘);
- [0076] 항고혈압제(캡토프릴, 에날라프릴, 케탄세린, 리시노프릴, 미녹시딜, 프라조신, 라미프릴, 레세르핀, 테라조신);
- [0077] 항무스카린제(아트로핀 설페이트, 히오신);
- [0078] 항종양성 제제 및 항대사물질(백금 화합물, 예를 들어, 시스플라틴, 카보플라틴; 탁산, 예를 들어, 파클리탁셀, 도세탁셀; 테칸, 예를 들어, 캄프토테신, 이리노테칸, 토포테칸; 빈카 알칼로이드, 예를 들어, 빈블라스틴, 빈데신, 빈크리스틴, 비노렐빈; 뉴클레오시드 유도체 및 폴산 길항제, 예를 들어, 5-플루오로우라실, 카팩시타빈, 겐시타빈, 더캅토푸린, 티오구아닌, 클라드리빈, 메토틱세이트; 알킬화제, 예를 들어, 질소 머스타드, 예를 들어, 사이클로포스파미드, 클로람부실, 클로르메틴, 이포스파미드, 멜팔란, 또는 니트로소우레아, 예를 들어, 카무스틴, 로무스틴, 또는 기타 알킬화제, 예를 들어, 부설판, 다카바진, 프로카바진, 티오테파; 항생제, 예를 들어, 다우노루비신, 독소루비신, 이다루비신, 에피루비신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 미토마이신; HER 2항체, 예를 들어, 트라스투주마브; 포도필로톡신 유도체, 예를 들어, 에토포사이드, 테니포사이드; 파르네실 트랜스퍼라제 억제제; 안트라키논 유도체, 예를 들어, 미토크산트론);
- [0079] 항편두통제(알니디탄, 나라트립탄, 수마트립탄);
- [0080] 항파킨슨제(브로모크립틴 메실레이트, 레보도파, 셀레길린);
- [0081] 항정신병 약물, 최면제 및 진정제(알프라졸람, 부스피론, 클로르디아제폭사이드, 클로르프로마진, 클로자핀, 디

아제팜, 플루펜티솔, 플루페나진, 플루라제팜, 9-하이드록시리스페리돈, 로라제팜, 마자페르틴, 올란자핀, 옥사제팜, 피모자이드, 피팜페론, 피라세탐, 프로마진, 리스페리돈, 셀포텔, 세로켈, 세르틴돌, 설피리드, 테마제팜, 티오텍센, 트리아졸람, 트리플페리들, 지프라시돈, 졸피뎀);

[0082] 항뇌졸중제(루벨루줄, 루벨루줄 옥사이드, 리루줄, 압티가넬, 엘리프로딜, 레마세미드);

[0083] 진해제(텍스트로메토르판, 라에보드로프로피진);

[0084] 항바이러스제(아사이클로비르, 간시클로비르, 로비리데, 티비라핀, 지도부딘, 라미부딘, 지도부딘+라미부딘, 디다노신, 잘시타빈, 스타부딘, 아바카비르, 로피나비르, 암프레나비르, 네비라핀, 에파비렌즈, 텔라비르딘, 인디나비르, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 아테포비르, 하이드록시우레아, TMC120, TMC125, TMC278);

[0085] 베타-아드레날린수용체 차단제(아테놀롤, 카베딜롤, 메토프롤롤, 네비볼롤, 프로파놀롤);

[0086] 심장 수축 촉진제(암리논, 디기톡신, 디곡신, 밀리논);

[0087] 코르티코스테로이드(베클로메타손 디프로피오네이트, 베타메타손, 부데소니드, 텍사메타손, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니손, 트리암시놀론);

[0088] 살균제(클로르헥시딘);

[0089] 이뇨제(아세타졸라미드, 프루세미드, 하이드로클로로티아지드, 이소소르비드);

[0090] 효소;

[0091] 정유(아네톨, 아니스 오일, 캐러웨이, 카르다몬, 계수나무 오일, 시네올, 제피 오일, 정향, 고수풀 오일, 디멘톨화 민트 오일, 딜 오일, 유칼립투스 오일, 유게놀, 생강, 레몬 오일, 겨자씨 오일, 네롤리 오일, 육두구 오일, 오렌지 오일, 페퍼민트 오일, 셀비어, 스페아민트, 테르피네올, 백리향);

[0092] 위장 제제(시메티딘, 시사프리드, 셀레보프리드, 디페녹실레이트, 돔페리돈, 파모티딘, 란소프라졸, 로페라미드, 로페라미드 옥사이드, 메살라진, 메토클로프라미드, 모사프리드, 니자티딘, 노르시사프리드, 올살라진, 오메프라졸, 판토프라졸, 페르프라졸, 프루칼로프리드, 라베프라졸, 라니티딘, 리도그렐, 설파살라진);

[0093] 지혈제(아미노카프로산);

[0094] 지질 조절제(아토르바스타틴, 로바스타틴, 프라바스타틴, 프로부콜, 심바스타틴);

[0095] 국소 마취제(벤조카인, 리그노카인);

[0096] 오피오이드 진통제(부프레노르핀, 코데인, 텍스트로모라미드, 디하이드로코데인, 하이드로코돈, 옥시코돈, 모르핀);

[0097] 부교감 신경 유사 약물 및 치매 치료약(ATT-082, 엡타스티그민, 갈란타민, 메트리포네이트, 딜라멜린, 네오스티그민, 피소스티그민, 타크린, 도네페질, 리바스티그민, 사브코멜린, 탈사클리딘, 크사노멜린, 메만틴, 라자베미드);

[0098] 펩티드 및 단백질(항체, 베카플레르민, 사이클로스포린, 에리트로포이에틴, 면역글로불린, 인슐린);

[0099] 성 호르몬(오에스트로겐, 접합 오에스트로겐, 에티닐로에스트라디올, 메스트라놀, 오에스트라디올, 오에스트리올, 오에스트론; 프로게스토겐; 클로르마디논 아세테이트, 사이프로테론 아세테이트, 17-데아세틸 노르게스티메이트, 데소게스트렐, 디에노게스트, 다이드로게스테론, 에티노디올 디아세테이트, 게스토덴, 3-케토 데소게스트렐, 레보노르게스트렐, 런에스트레놀, 메드록시-프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤, 노르에틴드론, 노르에틴드론 아세테이트, 노르에티스테론, 노르에티스테론 아세테이트, 노르에티노드렐, 노르게스티메이트, 노르게스트렐, 노르게스트리엔, 프로게스테론, 퀴게스타놀 아세테이트);

[0100] 자극제(실테나필);

[0101] 혈관확장제(암로디핀, 부플루메딜, 아밀 니트라이트, 딜티아젬, 디피리다몰, 글리세릴 트리니트레이트, 이소소르비드 디니트레이트, 리도플라진, 몰시도민, 리카디핀, 니페디핀, 옥스펜티필린, 펜타에리트리톨 테트라니트레이트); 이들의 N-옥사이드, 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염 및 이들의 입체화학적 이성체 형태.

[0102] 약제학적으로 허용되는 산 부가염은 활성 성분의 염기 형태를 적합한 유기 및 무기 산으로 처리함으로써 편리하

게 수득될 수 있는 산 부가염 형태를 포함한다. 산성 양성자를 함유하는 활성 성분은 적합한 유기 및 무기 염기로 처리함으로써 이들의 무독성 금속 또는 아민 부가 염 형태로 전환될 수 있다. 용어 부가 염은 또한 활성 성분이 형성할 수 있는 수화물 및 용매 부가물 형태를 포함한다. 이러한 형태의 예는, 예를 들어, 수화물, 알콜레이트 등이다. 활성 성분의 N-옥사이드 형태는 하나 또는 수개의 질소원자들이 소위 N-옥사이드로 산화되는 활성 성분의 것들을 포함한다.

- [0103] 활성 성분(들)은 투여형에 치료학적 유효량으로 존재한다. 치료학적 유효량을 구성하는 양은 사용되는 성분, 치료될 상태, 상기 상태의 중증도, 치료할 환자 및 투여형이 즉시 방출 또는 지연 방출용으로 고안되었는지의 여부에 따라 가변적이다. 본 발명에 사용된 활성 성분(들)의 양은 바람직하게는 약 0.01 내지 약 90%(w/w), 특히 약 0.01 내지 약 50%(w/w), 보다 특히 약 20 내지 약 50%(w/w)이다.
- [0104] 명백하게 다르게 기술되지 않는 한, 본 발명의 의미에서, 표시 "w/w"는 정제를 형성하는 조성물 총 중량 당 구제화된 화합물의 중량을 의미한다.
- [0105] 하나의 양태에서, 하나 이상의 활성 성분을 즉시 방출용 정제에 도입한다.
- [0106] 또 다른 양태에서, 하나 이상의 활성 성분은 지연 방출용 정제에 도입된다. 이러한 경우, 본 발명의 정제의 활성 성분(들)은 통상적으로 통상의 제형화 보조제 및/또는 하나 이상의 친수성 중합체에 매립된다. 이들 친수성 중합체는 투여 후 수성 유체와 접촉시 팽윤되어 점성의 약물 방출 조절 겔 층을 유도하는 경향이 있다. 바람직하게는, 이들 중합체의 점도는 150 내지 100,000mPa.s(20℃에서 2% 수용액의 겔보기 점도)이다. 적합한 친수성 중합체는 예는 다음을 포함한다:
- [0107] - 알킬셀룰로스, 예를 들어, 메틸셀룰로스;
- [0108] - 하이드록시알킬셀룰로스, 예를 들어, 하이드록시메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스 및 하이드록시부틸셀룰로스;
- [0109] - 하이드록시알킬 알킬셀룰로스, 예를 들어, 하이드록시에틸 메틸셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스;
- [0110] - 카복시알킬셀룰로스, 예를 들어, 카복시메틸셀룰로스;
- [0111] - 카복시알킬셀룰로스의 알칼리 금속 염, 예를 들어, 나트륨 카복시메틸셀룰로스;
- [0112] - 카복시알킬알킬셀룰로스, 예를 들어, 카복시메틸에틸셀룰로스;
- [0113] - 카복시알킬셀룰로스 에스테르;
- [0114] - 기타 천연, 반합성 또는 합성 폴리사카라이드, 예를 들어, 알긴산, 이의 알칼리 금속 및 암모늄 염, 카라기난, 갈락토만난, 트라가칸트, 한천-한천, 아라비아 검, 구아 검, 크산탄 검, 전분, 펙틴, 예를 들어, 나트륨 카복시메틸아밀로펙틴, 키틴 유도체, 예를 들어, 키토산, 폴리프럭탄, 이눌린; 폴리아크릴산 및 이의 염;
- [0115] - 폴리메타크릴산 및 이의 염, 메타크릴레이트 공중합체;
- [0116] - 폴리비닐알콜;
- [0117] - 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈과 비닐 아세테이트의 공중합체;
- [0118] - 폴리비닐알콜과 폴리비닐피롤리돈의 배합물;
- [0119] - 폴리알킬렌 옥사이드, 예를 들어, 폴리에틸렌 옥사이드 및 폴리프로필렌 옥사이드 및 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 공중합체.
- [0120] 바람직하게는, 하나 이상의 친수성 중합체는 셀룰로스 유도체, 특히 셀룰로스 에테르 유도체, 예를 들어, 알킬셀룰로스 또는 하이드록시알킬셀룰로스 또는 하이드록시알킬 알킬셀룰로스, 보다 특히 하이드록시알킬셀룰로스 또는 하이드록시알킬 알킬셀룰로스이다.
- [0121] 가장 바람직한 셀룰로스 에테르 유도체는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HMPC) 및 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC)이다. 상이한 점도 등급의 하이드록시프로필 셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스는 시판된다. 본 발명에 바람직하게 사용된 하이드록시프로필 메틸셀룰로스는 약 3,500 내지 약 100,000mPa.s, 특히 약 4,000 내지 약 20,000mPa.s의 점도 등급, 가장 특히 약 6,500 내지 약 15,000mPa.s(20℃에서 2% 수용액의 겔보기 점도)의 점도 등급을 갖고, 예를 들어, 하이프로멜로스 2208(DOW, Antwerp, Belgium)이다. 1,500mPa.s 미만(20℃에서 2% 수용액의 겔보기 점도)의 점도를 갖는 하이드록시프로필 셀룰로스가 바람직하고, 점도가 약 150 내지

약 700mPa.s, 바람직하게는 200 내지 600mPa.s인 하이드록시프로필 셀룰로스, 예를 들어, 클루셀(Klucel) EF(Hercules, Wilmington, USA)가 바람직하다.

[0122] 바람직하게는, 본 제형 중의 점성 친수성 중합체, 특히 HPMC 및 HPC의 양은 약 0.01 내지 약 80%(w/w), 특히 약 10 내지 약 60%(w/w), 보다 특히 30 내지 60%(w/w)이다.

[0123] 하나 이상의 친수성 중합체 이외에, 자연 방출 제형은 하나의 양태에서 예비젤라틴화 전분을 포함할 수 있다. 예비젤라틴화 전분의 양은 바람직하게는 5 내지 80%(w/w), 특히 5 내지 15%(w/w)이다.

[0124] 하나의 양태에서, 본 발명의 정제는 하나 이상의 약제학적 활성 성분(약리학적 활성 화합물), 예비젤라틴화 전분 및 HPC 및/또는 HPMC, 특히 하나 이상의 약제학적 활성 성분(약리학적 활성 화합물), 예비젤라틴화 전분, HPC 및 HPMC를 포함한다.

[0125] 본 발명에 따르는 정제는 바람직하게는 다이 및 편치를 사용하는 압축에 의해 제조된다.

[0126] 본 발명의 정제는 임의로 통상의 정제 피복물이 부분적으로 또는 완전히 제공될 수 있다. 본 발명의 정제는 바람직하게는 당해 기술 분야에 공지된 필름 피복 조성물로 필름 피복된다. 피복물을 적용하여 정제의 미적 인상 및/또는 맛을 향상시키고, 이들을 용이하게 삼킬 수 있도록 한다. 본 발명의 정제를 피복하는 것은 또한 다른 목적을 제공할 수 있다, 예를 들어, 안정성 및 저장 수명을 향상시킬 수 있다. 적합한 피복 제형은 필름 형성 중합체, 예를 들어, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 예를 들어, 하이프로멜로스 2910(5mPa.s), 가소제, 예를 들어, 글리콜, 예를 들어, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜, 유백제, 예를 들어, 이산화티탄, 및 필름 평활화제, 예를 들어, 활석을 포함한다. 적합한 피복 용매는 물 및 유기 용매이다. 유기 용매의 예는 알콜, 예를 들어, 에탄올 또는 이소프로판올, 케톤, 예를 들어, 아세톤, 또는 할로겐화 탄화수소, 예를 들어, 메틸렌 클로라이드이다. 임의로, 피복물은 치료학적 유효량의 하나 이상의 활성 성분을 함유하여 상기한 활성 성분(들)의 즉시 방출을 제공하고, 따라서 상기한 활성 성분(들)에 의해 처리된 증상의 즉각적인 경감을 제공할 수 있다. 본 발명의 피복정은 먼저 상기한 방식으로 정제 코어를 제조한 다음, 상기 정제 코어를 통상의 기술, 피복 팬 중의 피복을 사용하여 피복시켜 제조한다. 예를 들어, PEG, 예를 들어, PEG 20.000, 또는 HPMC가 피복 용으로 사용될 수 있다.

[0127] 활성 성분(들) 및 임의의 친수성 중합체 이외에, 본 발명의 정제는 또한 임의로 약제학적으로 허용되는 제형화제, 예를 들어, 충전제, 활주제, 결합제, 과립화제, 고결방지제, 윤활제, 풍미제, 염료 및 방부제를 포함할 수 있다.

[0128] 충전제는 가용성 충전제, 예를 들어, 수크로스, 락토스, 트레할로스, 말토스, 만니톨, 소르비톨, 이눌린으로부터 및 불용성 충전제, 예를 들어, 인산이칼슘 또는 인산삼칼슘, 활석으로부터 선택될 수 있다. 흥미로운 충전제는 락토스, 특히 락토스 일수화물이다. 상이한 등급의 락토스가 사용될 수 있다. 본 발명에서 바람직하게 사용되는 락토스의 한 형태는 락토스 일수화물 200 메시(DMV, Veghel, the Netherlands)이다. 또 다른 락토스 일수화물, 형태 DCL 11(DMV, Veghel, the Netherlands)의 락토스 일수화물이 또한 바람직하게 사용될 수 있다. 표기 DCL은 "직접 압축 락토스"를 의미한다. 번호 11은 제조업자의 참조 번호이다. 이러한 형태의 락토스는, 사용된 락토스의 총량을 기준으로 하여, 입자의 98%(w/w)가 250 μ m보다 작은 직경을 갖고, 입자의 30 내지 60%(w/w)가, 사용된 락토스의 총량을 기준으로 하여, 100 μ m의 직경을 갖고, 입자의 최대 15%(w/w)가, 사용된 락토스의 총량을 기준으로 하여, 45 μ m보다 작은 직경을 가짐을 특징으로 한다. 충전제의 중량%는 약 6 내지 약 54%(w/w)이다.

[0129] 본 제형에 추가로 포함될 수 있는 임의의 제형화제 중, 예를 들어, 폴리비돈; 전분; 아카시아 검; 젤라틴; 해초 유도체, 예를 들어, 알긴산, 나트륨 및 칼슘 알기네이트; 유용한 결합 및 과립화 성질을 갖는 셀룰로스 유도체, 예를 들어, 에틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스; 활주제, 예를 들어, 콜로이드성 실리카, 전분 또는 활석; 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트 및/또는 팔미테이트, 칼슘 스테아레이트, 스테아르산, 폴리에틸렌 글리콜, 액체 파라핀, 나트륨 또는 마그네슘 라우릴 설페이트; 항접착제, 예를 들어, 활석 및 옥수수 전분과 같은 제제를 언급할 수 있다.

[0130] 본 발명의 제1 국면은 도 1 내지 6을 참조하여 보다 용이하게 이해할 수 있다.

[0131] 도 1a에서, 정제(1)은 상부로부터 이의 전면(2)을 나타내도록 도시된다. 정제(1)은 세로 방향으로 종축(4) 및 이에 수직인 횡축(6)을 가로 방향으로 갖는다. 두 개의 대향하는 세로 가장자리(8, 10) 및 두 개의 대향하는 가로 가장자리(12, 14)는 정제(1)의 전면(2)의 원주를 형성한다. 묘사된 양태에서, 세로 가장자리(8, 10)는 본질적으로 직선인 반면, 가로 가장자리(12, 14)는 둥글다. 도 1a의 정제(1)은 상부면(2) 및 참조 사인(20)을 갖

는 하부면(18)(도 1b) 모두에 원주형 벌지(16, 20)를 갖는다. 벌지(16, 20)는 세로 및 가로 가장자리에 인접하게 배치되고, 각각 전면(2)의 기저 영역(22) 위 및 배면(18)의 기저 영역(24) 위로 상승한다. 도 1a 및 도 1b에 도시된 양태에서, 기저 영역(22, 24)은 벌지의 가로 너비 "b"보다 작은 세로 너비 "a"를 갖는다.

[0132] 도 2a에서, 전면(2)의 기저 영역(22)의 측면 너비(a)가 각각 전면(2) 및 배면(18)의 각각의 벌지(16, 20)의 가로 너비(b)보다 크다는 차이로 도 1a에 도시된 정제와 오히려 유사한 정제(1)이 도시된다. 도 2a의 정제(1)의 양태는 또한 기저 영역(22, 24)이 도 1b에 도시된 바와 같이 더 이상 완전하게 편평하지 않고, 도 2b에 도시된 바와 같이, 특히 중심을 향해 대칭 방식으로 내부로 구부러질 수 있는 한, 도 1a의 정제와 상이하다.

[0133] 도 1 및 2에 도시된 두 양태는 전면(2) 및 배면(18)을 연결하는 원주 림(26)이 도 1b 및 2B로부터 유도될 수 있는 바와 같이, 오히려 편평한 프로파일을 갖는다는 것을 공통으로 갖는다.

[0134] 도 3a에서, 각각 전면(2) 및 배면(18)의 기저 영역(22, 24)에 각각 4개의 만입부(28)가 제공되는 한, 도 2a에 도시된 정제와 상이한 본 발명의 정제(1)의 또 다른 양태가 도시된다. 이들 만입부(28)는 본질적으로 원형 형태를 갖고, 기저 영역(22, 24) 내의 줄에 위치된다(참조: 도 3b 및 도 3c). 도 3b 및 도 3c로부터 유도될 수 있는 바와 같이, 전면(2)의 만입부(28)는 배면(18)의 기저 영역(24) 중의 만입부(30)와 관련하여 일치하는 방식으로 위치된다. 다시, 림(26)은 오히려 편평한 프로파일을 갖는다. 만입부(28, 30)는 묘사된 양태에서 구유형(trough-like) 중공 형태를 갖고, 즉 만입부의 원주 림으로부터 깊이는, 예를 들어, 도 3b로부터 유도될 수 있는 만입부의 중심까지 약간 증가한다.

[0135] 도 4a에 도시된 본 발명에 따르는 정제(1)의 양태는 전면 및 배면(2, 18)의 벌지(16, 20)가 정제의 전체 원주를 따라 더 이상 존재하지 않는다는 점에서 도 3a의 양태와 상이하다. 도 4의 양태에서, 전면(2) 및 배면(18)의 대향하는 가로 가장자리(12, 14)의 섹션에는 더 이상 벌지 섹션이 제공되지 않는다. 따라서, 전면(2)의 벌지(16)은 단지 전면의 세로 가장자리(8, 10)를 따라 및 전면의 대향하는 가로 가장자리(12, 14) 부분에 대해 연장하여 전면 및 배면의 두 개의 대향하는 가로 가장자리 위에 벌지 없는 상당 부분을 남긴다. 당해 경우에 배면에도 동일하게 적용된다. 도 4의 양태의 전면의 개별적 벌지 부분은 전면(2)에 대해 참조 번호 17a 및 17b로, 배면(18)의 경우 21a 및 21b로 배당된다. 전면 및 배면의 만입부(28, 30)는 각각 기저 영역(22, 24) 내에 존재하고, 도 3의 양태의 경우와 같이 일치하는 방식으로 위치된다(참조: 도 4c). 다시, 원주 림(26)은 본질적으로 편평한 배열을 갖는다.

[0136] 도 5a에 도시된 본 발명의 정제(1)의 양태는 단지 전면(2)의 만입부(28) 및 배면(18)의 만입부(30)가 더 이상 일치하는 방식으로 위치되지 않고, 도 5c로부터 최선으로 유도될 수 있는 바와 같이 적어도 부분적으로 오프-셋인 한, 도 4에 도시된 정제와 상이하다.

[0137] 도 6a는, 예를 들어, 전면(2) 위의 원주형 벌지(16) 및 배면(18) 위의 원주형 벌지(20)(도 6a에는 도시되지 않았지만, 도 6b에는 도시됨) 및 이의 타원형 형상 및 치수에 대하여 도 1에 도시된 양태와 오히려 유사한 본 발명의 정제(1)의 또 다른 양태를 도시한다. 도 1의 정제와 상이하게, 도 6에 도시된 양태는 정제의 전면(2) 위의 원주 림(32) 및 배면(18) 위의 상응하는 원주 림(34)(도 6a에는 도시되지 않았지만, 도 6b 및 6c에는 도시됨)의 사용을 가능하게 한다. 즉, 원주형 벌지(16, 20)는 원주 림(26)까지 연장되지 않지만 상기한 림(26)에 인접하게, 즉 상기 림(26)으로부터 멀리 떨어져서 위치된다. 도 6b 및 6c로부터 유도될 수 있는 바와 같이, 벌지(16)은 림 섹션(26)으로 완만하게 진행하지 않고, 림 섹션에 인접하게 종결되어 전면(2)의 기저 영역(22)과 다소 유사한 높이에 위치한 작은 부분을 제공한다. 배면(18) 위의 원주 림(34) 및 벌지(20)에도 동일하게 적용된다. 도 6a 내지 6c에 도시된 양태에서, 전면(2)의 림(32)은 기저 영역(22)의 평면에 정확하게 놓인 것이 아니라 약간 위에 위치한다. 이는 도 6c로부터 최선으로 유도될 수 있다. 배면(18)의 림(34)에도 동일하게 적용된다. 특정의 정제 제형의 경우, 예를 들어, 피상 생산에서 다이 편칭 주기를 경감시키기 위해, 특히 원주 림 섹션의 사용을 가능하게 것이 유리한 것으로 밝혀졌다.

[0138] 본 발명의 제2 국면은 남용 가능한 하나 이상의 약제학적 활성 성분(약리학적 활성 화합물)을 포함하고, 하나의 종축 및 2개의 대향하는 세로 가장자리, 종축에 수직인 횡축 및 2개의 대향하는 가로 가장자리, 전면, 대향 배면 및 상기 전면과 배면 사이의 원주 림을 포함하는 형상을 갖는 지연 방출 프로파일을 갖는 내템퍼성 약제학적 투여형, 특히 지연 방출 프로파일을 갖는 내템퍼성 경구 투여형, 특히 지연 방출 프로파일을 갖는 내템퍼성 정제에 관한 것으로서, 여기서 상기 전면 및/또는 상기 배면은 기저 영역을 포함하고, 상기 전면 및/또는 상기 배면은 상기 기저 영역 이상으로 연장되는 하나 이상의 벌지를 포함하고, 상기 하나 이상의 벌지는 적어도 하나 또는 두 개의 세로 가장자리 섹션에 및/또는 이에 인접하게 및/또는 적어도 하나 또는 두 개의 가로 가장자리 섹션에 및/또는 이에 인접하게 및/또는 두 개의 세로 가장자리와 두 개의 가로 가장자리 사이에 존재한다. 투

여형의 전면 및/또는 배면, 특히 전면의 기저 영역 및/또는 배면의 기저 영역은 하나 이상의 만입부를 추가로 포함할 수 있다.

- [0139] 일반적으로, 본 발명의 제1 국면에 관한 상기 교시가 또한 본 발명의 제2 국면에 또한 적용가능하다. 그러나, 다음이 강조된다:
- [0140] 본 발명의 정제의 바람직한 양태는 약 21mm의 길이(종축); 약 9mm의 너비(횡축); 전면 위의 벌지의 상부로부터 배면 위의 대향 벌지의 상부까지의 두께 약 5mm; 기저 영역에 대한 두께 약 3mm 및 기저 영역으로부터 벌지의 상부의 연장 약 1mm를 갖고, 특히, 예를 들어, 도 1a로부터 유도가능한 바와 같이 바람직하게는 임의의 만입부 없이 정제의 전면 및/또는 배면 위에 원주형 벌지를 갖는 정제이다.
- [0141] 남용 가능한 활성 성분은 당업자에게 공지되어 있고, 정신 안정제, 흥분제, 바르비투레이트, 마취제, 오피오이드 및 오피오이드 유도체를 포함한다.
- [0142] 본 발명의 내탐퍼성 정제와 함께 바람직하게 사용되는 약제학적 활성 성분(약리학적 활성 화합물)은 진통제 화합물 또는 진통 억제 화합물, 예를 들어, 오피오이드 또는 오피오이드 유도체, 특히 타펜타돌 또는 이의 염, 보다 특히 타펜타돌이다.
- [0143] 내탐퍼성이란 정제가 용이하게 분쇄될 수 없을 정도이기 때문에 활성 성분이 남용하기 적합한 형태로 정제로부터 용이하게 분리될 수 없음을 의미한다. 이는 정제 어려움으로부터 약물 남용을 위해 사용될 수 있는 활성 성분의 추출을 가능하게 하거나, 이는 정제를 코로 흡입하기 위한 분말로 변형시키기 매우 어렵게 한다.
- [0144] 본 발명의 정제는 하나의 양태에서 정제의 파단강도를 통상의 정제보다 훨씬 높게 증가시키는 하나 이상의 합성 또는 천연 중합체를 도입하여 내탐퍼성하도록 할 수 있다. 이러한 방식으로, 통상의 수단, 예를 들어, 탁자 및 모르타르에 의한 정제의 분쇄는 거의 불가능하게 하고, 따라서, 정제에 도입된 활성 성분의 남용에 적합한 형태의 전환은 복잡해진다.
- [0145] 본 발명의 하나의 양태에서, 상기한 하나 이상의 합성 또는 천연 중합체는 폴리알킬렌 옥사이드, 예를 들어, 폴리에틸렌 옥사이드 및 폴리프로필렌 옥사이드 및 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 공중합체이다.
- [0146] 바람직하게는, 폴리알킬렌 옥사이드는 폴리에틸렌 옥사이드, 특히 분자량이 500,000 이상, 바람직하게는 1,000,000 이상, 더욱 바람직하게는 약 2,000,000 내지 약 7,000,000인 폴리에틸렌 옥사이드이다. 폴리에틸렌 옥사이드의 양은 하나의 양태에서 약 20 내지 약 80%(w/w), 특히 약 20 내지 50%(w/w), 보다 특히 약 30 내지 약 50%(w/w)일 수 있다.
- [0147] 하나의 양태에서, 본 발명의 정제는 300N 이상, 특히 350N 이상, 보다 특히 400N 이상, 훨씬 더 특히 450N 이상의 파단강도를 갖는다. 본 발명의 정제의 파단강도는 문헌[참조: the European Pharmacopoeia 1997, page 143, 144, method No. 2.9.8]에 기술된 정제의 파단강도를 측정하는 방법으로 측정할 수 있다. 파단강도를 측정하기 위한 바람직한 대안은 이하 본 발명의 추가의 국면과 관련하여 기술된다.
- [0148] 경구 투여형으로부터 활성 성분의 지연 방출은 당업자에게 공지되어 있다. 지연 방출 정제의 경우, 일반적으로 정제를 하루에 한번에 또는 두번 투여하기에 충분하다. 본 발명의 정제의 지연 방출 프로파일은 활성 성분을 임의로 또한 통상의 제형화 제제를 함유하는 상당량의 친수성 중합체 또는 친수성 중합체의 블렌드에 매립시킴으로써 달성될 수 있다. 이들 친수성 중합체는 투여 후 수성 유체와 접촉시 팽윤하여 점성의 약물 방출 조절 겔 층을 유도하는 경향이 있다. 바람직하게는, 이들 중합체의 점도는 150 내지 100,000mPa.s(20℃에서 2% 수용액의 겔보기 점도)이다. 적합한 친수성 중합체의 예는 다음을 포함한다:
- [0149] - 알킬셀룰로스, 예를 들어, 메틸셀룰로스;
- [0150] - 하이드록시알킬셀룰로스, 예를 들어, 하이드록시메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스 및 하이드록시부틸셀룰로스;
- [0151] - 하이드록시알킬 알킬셀룰로스, 예를 들어, 하이드록시에틸 메틸셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스;
- [0152] - 카복시알킬셀룰로스, 예를 들어, 카복시메틸셀룰로스;
- [0153] - 카복시알킬셀룰로스의 알칼리 금속 염, 예를 들어, 나트륨 카복시메틸셀룰로스;
- [0154] - 카복시알킬알킬셀룰로스, 예를 들어, 카복시메틸에틸셀룰로스;

- [0155] - 카복시알킬셀룰로스 에스테르;
- [0156] - 기타 천연, 반합성 또는 합성 폴리사카라이드, 예를 들어, 알긴산, 이의 알칼리 금속 및 암모늄 염, 카라기난, 갈락토만난, 트라가칸트, 한천-한천, 아라비아 검, 구아 검, 크산탄 검, 전분, 펙틴, 예를 들어, 나트륨 카복시메틸아밀로펙틴, 키틴 유도체, 예를 들어, 키토산, 폴리프럭탄, 이눌린; 폴리아크릴산 및 이의 염;
- [0157] - 폴리메타크릴산 및 이의 염, 메타크릴레이트 공중합체;
- [0158] - 폴리비닐알콜;
- [0159] - 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈과 비닐 아세테이트의 공중합체;
- [0160] - 폴리비닐알콜과 폴리비닐피롤리돈의 배합물.
- [0161] 본 발명의 한 양태에서, 활성 성분이 매립되는 친수성 중합체는 셀룰로스 유도체로부터 선택된다. 바람직하게는, 셀룰로스 유도체는 셀룰로스 에테르 유도체이고, 예를 들어, 셀룰로스 에테르 유도체는 HPMC이다. 하나의 양태에서, 셀룰로스 유도체의 양은 약 1 내지 약 20%(w/w), 특히 약 10 내지 약 20%(w/w)일 수 있다.
- [0162] 정제의 파단강도를 증가시키는 상기한 합성 또는 천연 중합체, 특히 폴리알킬렌 옥사이드, 및 상기한 친수성 중합체 이외에, 하나의 양태에서 정제 제형은 폴리알킬렌 글리콜, 예를 들어, PEG 6000을 추가로 포함할 수 있다. 폴리알킬렌 글리콜의 양은, 예를 들어, 약 1 내지 약 20%(w/w), 특히 약 1 내지 약 10%(w/w)일 수 있다.
- [0163] 하나의 양태에서, 본 발명의 내탐퍼성 정제는 함유 가능한 하나 이상의 약제학적 활성 성분(약리학적 활성 화합물), 특히 고통 억제성 약물, 보다 특히 오피오이드 또는 오피오이드 유도체, 예를 들어, 타펜타돌; 하나 이상의 폴리알킬렌 옥사이드, 특히 폴리에틸렌 옥사이드, 보다 특히 분자량이 약 2,000,000 내지 7,000,000인 폴리에틸렌 옥사이드; 하나 이상의 셀룰로스 에테르 유도체, 특히 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HMPC); 및 하나 이상의 폴리알킬렌 글리콜, 특히 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어, PEG 6000을 포함한다. 바람직한 조성물에서, 추가의 성분, 예를 들어, 산화방지제, 예를 들어, 비타민 E가 존재할 수 있다. 또 다른 양태에서, 정제는 함유 가능한 약제학적 활성 성분(약리학적 활성 화합물)을 5중량% 이상의 양으로, 폴리에틸렌 옥사이드를 15중량% 이상의 양으로, 셀룰로스 에테르 유도체, 특히 HPMC를 5중량% 이상의 양으로, 폴리알킬렌 글리콜, 특히 폴리에틸렌 글리콜을 5중량% 이상의 양으로 포함한다.
- [0164] 본 발명의 내탐퍼성 정제는 바람직하게는 정제 제형을 용융 압출시킴으로써 제조된다. 이렇게 수득된 용융 압출된 스트랜드는 바람직하게는 단일체로 절단한 다음, 정제로 압축시킨다.
- [0165] 예를 들어, 특히 본 발명의 정제가 용융 압출된 단일체 피상으로부터 생성될 경우, 더 이상 용이하게 분쇄되거나 파쇄될 수 없는 매우 경질의 압축 정제를 수득하여 매우 높은 정도의 내탐퍼성을 허용한다는 것이 밝혀졌다. 이들 매우 경질의 정제의 경우, 약물 방출 프로파일의 향상된 제어는 본 발명의 정제로 수득될 수 있다.
- [0166] 본 발명에 따르는 정제는 바람직하게는 다이 및 펀치를 사용하여 압축으로, 바람직하게는 용융 압출로 수득된 단일체 피상으로부터 제조된다. 용융 압출을 통해 수득될 경우, 압축 단계는 바람직하게는 주위 온도, 즉 20 내지 25°C의 온도를 나타내는 단일체 피상으로 수행된다.
- [0167] 압출로 수득된 스트랜드는 압축 단계에 자체로 적용할 수 있거나, 압축 단계 이전에 절단시킬 수 있다. 압출된 스트랜드를 압축 단계에 또는 가온될 경우 절단 단계에, 즉 다소 압출 단계 직후에 적용하는 것도 또한 물론 가능하다. 압출은 바람직하게는 2축 압출기로 수행된다.
- [0168] 본 발명의 정제 제조용으로 사용된 상기한 중합체, 즉 이들 중합체의 쇄는 바람직하게는 압출 방향에 따라 우선적으로 배향된다. 압출로부터 생성되는 단일체가 이의 너비보다 긴 길이를 갖는 경우, 상기 단일체의 압축은 바람직하게는 길이에 수직인 압축 방향으로 수행된다.
- [0169] 본 발명의 제3 국면은 함유된 약리학적 활성 화합물(A)이 제어 방출되고, 연장 방향 E₂에서 500N 이상의 파단강도(B₁)를 갖고 연장 방향 E₂에서 500N 미만의 파단강도(B₂)를 갖는 약제학적 투여형에 관한 것이다.
- [0170] 일반적으로, 본 발명의 제1 국면 및 본 발명의 제2 국면에 관련된 상기 교시를 본 발명의 제3 국면에 또한 적용 가능하다. 그러나, 다음이 강조된다:
- [0171] 연장 방향 E₁ 및 연장 방향 E₂ 각각은 주로 파단강도 B₁ 및 B₂ 각각에 상응하는 요건이 만족되는 한, 약제학적 투

여형의 임의 연장 방향, 즉 임의로 선택된 연장 방향일 수 있다.

- [0172] 약제학적 투여형의 "파단강도"(내파쇄성)은 당업자에게 공지되었다. 이와 관련하여, 문헌[참조: W. A. Ritschel, Die Tablette, 2. Auflage, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2002; H Liebermann et al., Pharmaceutical dosage forms: Tablets, Vol. 2, Informa Healthcare; 2 edition, 1990; and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Informa Healthcare; 1 edition]이 언급될 수 있다.
- [0173] 명세서의 목적상, 파단강도는 바람직하게는 약제학적 투여형을 파쇄하기 위해 필요한 힘의 양(= 파쇄력)으로서 정의된다. 따라서, 명세서의 목적상, 투여형은 바람직하게는 분쇄될 경우, 즉 서로 분리되는 2개 이상의 독립 파트로 파쇄될 경우 목적하는 파단강도를 나타내지 않는다. 그러나, 또 다른 바람직한 양태에서, 약제학적 투여형은 힘이 측정 동안 측정된 최고 힘의 25%(한계 값)까지 감소될 경우, 분쇄된 것으로 간주된다(이하 참조).
- [0174] 본 발명에 따르는 투여형은 바람직하게는 이들의 파단강도에 기인하여, 이들이 통상의 수단, 예를 들어, 막자 및 모르타르, 해머, 망치(mallet) 또는 기타 통상적인 분쇄 수단, 특히 이러한 목적으로 개발된 장치(정제 파쇄기)를 사용하여 힘을 적용함으로써 분쇄될 수 없다는 점에서 통상의 투여형과 구별된다. 이와 관련하여, "분쇄"는 적합한 매질 중에서 약리학적 활성 화합물(A)이 즉시 방출되는 작은 입자로 부서짐을 의미한다. 분쇄의 회피는 실질적으로 경구 또는 비경구, 특히 정맥내 또는 비내 남용을 배제한다.
- [0175] 통상의 정제는 통상적으로 인의 연장 방향에서 200N 훨씬 이하의 파단강도를 갖는다. 통상의 원형 정제의 파단강도는 다음 실험식에 따라 추산될 수 있다: 파단강도[N]= 10 X 정제의 직경(mm). 따라서, 상기 실험식에 따라, 500N 이상의 파단강도를 갖는 원형 정제는 50mm(약 2in) 이상의 직경이 필요하다. 그러나, 이러한 정제는 삼킬 수 없다. 상기 실험식은 본 발명의 약제학적 투여형에 적용되지 않고, 이는 통상적이지 않고 오히려 특별하다.
- [0176] 추가로, 실질적인 평균 저작력은 약 220N이다(참조: P. A. Proeschel et al., J Dent Res, 2002, 81(7), 464-468, copy attached). 이는 200N 훨씬 이하의 파단강도를 갖는 통상의 정제는 저작시 파쇄될 수 있는 반면, 본 발명에 따르는 투여형은 적어도 연장 E_1 이 아닌 경우 파쇄될 수 없다는 것을 의미한다.
- [0177] 추가로, 약 $9.81m/s^2$ 의 중력 가속도를 적용할 경우, 500N은 50kg 이상의 중력에 상응한다. 즉, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 적어도 연장 방향 E_1 에서 50kg 이상의 중량을 견딜 수 있다.
- [0178] 약제학적 투여형의 파단강도를 측정하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 적합한 장치는 시판된다.
- [0179] 예를 들어, 파단강도(내파쇄성)는 문헌[참조: the European Pharmacopoeia 5.0, 2.9.8 또는 6.0, 2.09.08 "Resistance to Crushing of Tablets"]에 따라 측정될 수 있다. 시험은 소정의 조건하에 정제를 파쇄에 의해 파괴하는데 필요한 힘에 의해 측정된 정제의 내파쇄성을 측정하기 위한 것이다. 장치는 하나가 나머지를 향해 이동하는 서로 직면하는 2개의 조로 구성된다. 조의 편평한 표면은 운동 방향에 수직이다. 조의 파쇄 표면은 편평하고, 정제와 접촉하는 영역보다 크다. 장치는 1N의 정확도를 갖는 시스템을 사용하여 조정된다. 정제는, 경우에 따라, 형상, 브레이크-마크 및 명각을 고려하여 조 사이에 위치시키고, 각 측정을 위해, 정제를 힘의 적용 방향 (및 파단강도가 측정되는 연장 방향)과 관련하여 동일한 방식으로 배향시킨다. 측정은 정제의 모든 단편이 각 측정 전에 제거됨에 주의하여 10개의 정제 상에서 수행한다. 결과는 모두 뉴턴으로 표현된 측정된 힘의 평균, 최소 및 최대 값으로서 표현한다.
- [0180] 파단강도(파단력)에 대한 유사한 설명은 미국 약전에서 찾을 수 있다. 파단강도는 또는 파단강도가 정제를 특정 평면에서 약화시키는데(즉, 파괴시키는데) 필요한 힘이라고 기술하는 본원에서 기술된 방법에 따라 측정될 수 있다. 정제는 일반적으로 두 플레튼(platen) 사이에 위치되고, 이중 하나는 이동하여 파쇄를 유도하기 위한 충분한 힘을 정제에 적용한다. 통상적인 둥근(원형 단면) 정제의 경우, 하중은 이들의 직경을 교차하여 일어나고(흔히, 직경 하중이라 칭명된다), 파쇄는 평면에서 일어난다. 정제의 파단력은 통상적으로 약제학적 문헌에서 정도로 칭명되지만, 이러한 용어의 사용은 혼동을 일으킨다. 재료 과학에서, 용어 정도는 작은 프로브에 의한 침투 또는 만입부에 대한 표면의 내성을 의미한다. 용어 파쇄 강도는 흔히 압축 하중의 적용에 대한 정제의 내성을 기술하는데 사용된다. 이 용어가 정도의 경우보다 더 정확하게 시험의 진정한 특성을 기술할지라도, 정제가 시험 동안 실질적으로 파쇄된다는 것을 함축하고, 이는 혼란의 경우가 아니다.
- [0181] 또는, 파단강도(내파쇄성)는 유럽 약전에 기술된 방법의 변형으로서 간주될 수 있는, 국제공개공보 제W0 2006/082099호에 따라 측정될 수 있다. 측정용으로 사용된 장치는 바람직하게는 최대 연신 1150mm를 갖는

"Zwick Z 2.5" 물질 시험기, $F_{max} = 2.5kN$ 이고, 이는 testControl 소프트웨어와 함께 하나의 컬럼 및 하나의 축을 사용하여 100mm의 후방 일소(clearance behind) 및 0.1 내지 800mm/분의 조정가능한 시험 속도를 설정해야 한다. 측정은 DIN 55350-18(Zwick 충 힘 $F_{max} = 1.45kN$)에 따르는, 시험기의 경우 오더 번호 BTC-FR 2.5 TH. D09, 힘 변환기의 경우 오더 번호 BTC-LC 0050N. P01, 중심 장치의 경우 오더 번호 BO 70000 S06을 갖는 제조업자의 시험 증명서 M(모든 장치의 제조원: Zwick GmbH & Co. KG, UIm, Germany)과 함께, 나사 삽입물(screw-in inserts) 및 실린더(직경 10mm), 힘 변환기, $F_{max} 1kN$, 직경 = 8mm, 10N으로부터 부류 0.5, 2N으로부터 ISO 7500-1로의 부류 1을 갖는 압력 피스톤을 사용하여 수행한다.

[0182] 본 발명의 바람직한 양태에서, 파단강도는 파단강도 시험기 Sotax[®], 타입 HT100(Allschwil, Switzerland)에 의해 측정된다. 바람직하게는, Sotax[®] HT100의 Auto Alignment[™] 장치는 투여형을 특정 연장 방향에서 파단강도를 측정하기 위해 조 사이에 개별적으로 위치시키기 위해 사용되지 않는다. Sotax[®] HT100은 2개의 상이한 측정 원리: 일정한 속도(시험 조가 5 내지 200mm/분으로 조정가능한 일정 속도에서 움직일 경우) 또는 일정한 힘(시험 조가 5 내지 100N/초로 조정가능한 힘을 선형으로 증가시킬 경우)에 따라 파단강도를 측정할 수 있다. 원칙적으로, 두 측정 원리는 본 발명에 따르는 투여형의 파단강도를 측정하기에 적합하다. 바람직하게는, 파단강도는 일정한 속도에서, 바람직하게는 120mm/분의 일정한 속도에서 측정된다.

[0183] 바람직한 양태에서, 약제학적 투여형은 적어도 2개의 개별 단편으로 파쇄될 경우, 분쇄되었다고 간주된다.

[0184] 또 다른 바람직한 양태에서, 약제학적 투여형은 힘이 측정 동안 측정된 최고 힘의 25%(한계 값) 감소될 경우 파쇄되었다고 간주된다. 예를 들어, 측정 동안 측정된 최고 힘이 144N일 경우, 정제는 힘이 108N(= 144N의 75%; 25% 감소) 이하로 감소될 경우 분쇄된 것으로 간주된다. 이어서, 각 연장 방향에서 파단강도의 값은 144N이다. 바람직한 양태에서, 상기 한계 값은 30%, 보다 바람직하게는 35%, 보다 더 바람직하게는 40%, 가장 바람직하게는 45%, 특히 50%이다. 이러한 상황하에, 투여형은 적어도 두 개의 개별 단편으로 파쇄되지 않을지라도 분쇄된 것으로 간주되어야 할 수 있다. 예를 들어, 중간에서 찢어지지만 단편화되지 않은 투여형은 파단강도의 이러한 정의에 따라 분쇄된 것으로 간주되어야 할 수 있다. 따라서, 이 정의에 따라, 특정한 힘에서 파단강도 시험의 실패는 투여형의 파열 또는 상기 한계 값 이하로 힘을 강하시키는 임의의 기타 변형, 예를 들어, 파열, 크래킹(cracking), 급냉균열(dunting), 분열(cleaving), 갈라짐(fissure) 등에 기인할 수 있다.

[0185] 도 18은 도 10에 도시된 투여형의 파단강도의 측정, 특히 3개의 상이한 연장 방향 a) 내지 c)에서 측정 전 및 측정 동안 이러한 목적으로 사용된 투여형의 조정 장치를 개략적으로 도시한다. 이 측정 셋-업은 유럽 약전에 따르는 상기 방법, 이의 변형태(Zwick에 따르는) 및 Sotax[®] HT100을 사용하는 바람직한 방법을 포함하는 투여형의 파단강도를 측정하기 위한 각종 방법에 적용가능하다. 이러한 목적으로, 투여형은 두 개의 2-파트 클램핑 장치의 도움으로 힘 적용 장치(도시되지 않음)의 평탄한 조(61a) 및 평탄한 조(61b) 사이에 위치시키고, 이는 각각 일단 측정되는 정제를 수용하고 중심화시키는데 필요한 간격이 설정되면 조에 견고하게 부착된다(도시되지 않음). 간격은 2-피트 클램핑 장치를 이들이 실장된 조 위에서 각각 외부 또는 내부로 수평으로 이동시킴으로써 설정될 수 있다. 상이한 연장 방향에서 파단강도의 측정은 도 18a 내지 도 18c에 예시된다. 도 18a는 투여형의 주요 연장 방향 E_2 에 수직인 연장 방향 E_1 에서 파단강도를 측정하기 위한 배열을 예시한다. 도 18b는 투여형의 주요 연장 방향 E_2 에서 파단강도를 측정하기 위한 배열을 예시한다. 이 배열은 통상의 타원형 정제의 파단강도를 측정할 경우의 표준 배열이다. Sotax[®] HT100의 Auto Alignment[™] 장치는 이 연장 방향에서 재생가능한 결과를 보장하기 위해 자동적으로 정제 형상을 정렬할 목적을 제공한다. 그러나, 본 발명에 따라서, 투여형의 파단강도는 상이한 연장 방향에서 측정될 필요가 있고, 주요 연장 방향은 상기 상이한 연장 방향 중에 가능할 수 있지만, 반드시 그렇지는 않다. 도 18c는 투여형의 주요 연장 방향 E_2 에 수직일 뿐만 아니라 연장 방향 E_1 에 수직인 연장 방향 E_3 에서 파단강도를 측정하기 위한 배열을 예시한다.

[0186] 바람직한 양태에서, 파단강도 시험기, 바람직하게는 Sotax[®] HT100에는 2개의 평탄한 조(참조: 도 18)가 장착된다.

[0187] 다른 바람직한 양태에서, 파단강도 시험기, 바람직하게는 Sotax[®] HT100에는 평탄하지 않은 2개의 조가 장착된다(참조: 도 19, 20). 바람직하게는, 하나의 조는 엠모싱무늬를 함유하고, 나머지 조는 만입부를 함유한다. 엠모싱무늬 및 만입부는 서로 합동적(긍정적 및 부정적)일 수 있지만, 필수적이지는 않다.

- [0188] 바람직하게는, 엠보싱무늬는 축(arbor), 스파이크 또는 주축으로서 작용하고, 각진 원형(예: 삼각형, 직사각형 등)일 수 있다. 바람직한 양태에서, 엠보싱무늬는 반구 형상을 가정한다. 또 다른 바람직한 양태에서, 엠보싱무늬는 원뿔 형상을 가정한다. 또 다른 바람직한 양태에서, 엠보싱무늬는 삼각형 또는 직사각형 피라미드 형상을 가정한다. 가장 바람직하게는, 엠보싱무늬는 바람직하게는 곡률 반경 2.5mm를 갖는 반 실린더 형상을 가정한다. 바람직한 양태에서, 상기 반 실린더의 중심은 조의 주요 연장 영역의 표면 내에 존재한다. 또 다른 바람직한 양태에서, 중심은 조의 내부에서 상기 표면으로부터 약 0.5mm 떨어져 있다.
- [0189] 바람직하게는, 만입부는 엠보싱무늬를 위한 오목부로서 작용한다. 바람직한 양태에서, 만입부는 중공 반구의 형상을 가정한다. 또 다른 바람직한 양태에서, 만입부는 중공 원뿔 형상을 가정한다. 또 다른 바람직한 양태에서, 만입부는 중공 삼각형 또는 직사각형 피라미드 형상을 가정한다. 가장 바람직하게는, 만입부는 바람직하게는 90°의 각을 갖는 모따기(chamfering), 커프(kerf) 또는 노치(notch) 형상을 가정한다.
- [0190] 도 19a는 엠보싱무늬(62)를 함유하는 조(61a) 및 만입부(63/64)를 함유하는 조(61b)의 개략도를 도시한다. 엠보싱무늬(62)는 반경 r 을 특징으로 하는 반 실린더의 형상을 가정한다. 바람직하게는, r 은 2.5mm이다. 반 실린더의 원형 단면의 중심은 조의 주요 연장 영역의 표면에 위치하여 전체 반 실린더가 엠보싱무늬(62)를 형성할 수 있다. 또는, 반 실린더의 원형 단면의 중심은 조의 본체 내에, 예를 들어, 주요 연장 영역의 표면으로부터 거리 r' 에 위치하여 반 실린더의 파트만이 엠보싱무늬(62)를 형성할 수 있게 한다. 바람직하게는, r' 은 0 또는 0.5mm이다. 만입부는 측면 길이 $2x_1 + 2x_2$ 및 높이 y_2 를 갖는 직사각형 오목부(64)에 위치된다. 상기한 직사각형 오목부(64)의 중심에 측면 길이 $2x_1$ 및 높이/깊이 y_1 을 갖는 모따기, 커프 또는 노치(63)가 위치된다. 바람직한 양태에서, x_1 은 3mm이고, x_2 는 6mm이고, y_1 은 3mm이고, y_2 는 2mm이다. 또 다른 바람직한 양태에서, x_1 은 4mm이고, x_2 는 7mm이고, y_1 은 4mm이고, y_2 는 2mm이다. 바람직하게는, 모따기, 커프 또는 노치(63)는 90°각을 가정한다. 도 19b는 각각 외관(face)(65a) 및 (65b) 위의 조(61a) 및 (61b)의 개략도를 도시한다.
- [0191] 도 20은 도 10에 도시된 투여형을 연장 방향 E_1 , E_2 및 E_3 에서 파단강도를 측정하기 위해 각각 엠보싱무늬 및 만입부를 갖는 두 조 사이에 어떻게 위치시켜야 하는지를 도 18과 유사하게 도시한다. 당업자들은 측정 동안, 즉 서로를 향한 조의 움직임 동안, 투여형이 경사지거나 또는 측면으로 빠져나가는 것을 회피하기 위해 투여형을 적합한 가이드 축(guiding shafts) 또는 리딩 트랙(leading tracks)(도시되지 않음)에 의해 추가로 클램핑하는 것이 필요해질 수 있다.
- [0192] 일반적으로, 엠보싱무늬 및 만입부가 장착된 조를 갖는 측정 셋-업(참조: 도 20)은 평탄한 조를 갖는 측정 셋-업(참조: 도 18)보다 가혹한 측정 조건을 실현한다. 따라서, 도 18에 따르는 측정을 통과한 소정의 투여형이 도 20에 따라 동일한 연장 방향에 측정될 경우, 실패하는 경우가 일어날 수 있다.
- [0193] 파단력의 측정 동안 정제 배향이 관련되는 한, 미국 약전(USP)은 일반적으로, 정제가 직경을 교차하여 또는 가장 장축에 평행하게 시험된다고 기술한다. 표시된 정제는 두 배향 가능성을 갖는다. 이들이 플레튼 외관에 수직인 이들의 표시와 함께 배향될 경우, 인장 파괴가 표시 라인을 따라 발생할 가능성이 증가한다. 이는 구조에서 가장 약한 지점에서 매트릭스의 강도에 대한 정보를 제공한다. 표시된 정제가 플레튼 외관에 평행하게 이들의 표시와 함께 배향될 경우, 매트릭스 강도에 대한 보다 일반적인 정보가 유도된다. 캡슐 형상 정제 또는 표시된 정제는 3개 지점 굴곡 시험에서 최고로 분쇄될 수 있다. 플레튼 위에 설치되거나 플레튼을 치환한 피팅(fitting)은 이의 말단에서 정제를 지지하고, 파단 하중이 지지되지 않은 정제의 중점에서 대향하는 외관에 인가되도록 한다. 피팅은 흔히 경도 시험기를 공급하는 동일 공급원으로부터 이용가능하다. 도 20은 USP에서의 이들 설명에 따른다.
- [0194] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 연장 방향 E_1 에서 500N 이상의 파단강도 B_1 를 갖는다. 바람직하게는, 연장 방향 E_1 은 투여형의 주요 연장 방향에 수직이다. 바람직하게는, 연장 방향 E_1 에서의 파단강도는 측정 장치에 평탄한 조 또는 상기한 바와 같이 이 중 하나가 엠보싱무늬를 함유하고 나머지가 만입부를 함유하는 두 개의 조가 장착되었는지의 여부와 무관하게 500N 이상이다.
- [0195] 추가로, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 바람직하게는 연장 방향 E_2 에서 500N 미만의 파단강도(B_2)를 갖는다. 바람직하게는, 연장 방향 E_2 는 투여형의 주요 연장 방향이다. 바람직하게는, 연장 방향 E_2 에서의 파단강도는 2개의 편평한 조로 측정될 경우 500N 미만이다. 그러나, 연장 방향 E_2 에서의 파단강도가 상기한 바와 같이 하나는 엠보싱무늬를 포함하고, 나머지가 만입부를 포함하는 2개의 조로 측정될 경우 500N 미만이라는 것은

(가능하지만) 필요하지는 않다.

- [0196] 본 발명의 바람직한 양태에서, 연장 방향 E_1 에서의 약제학적 투여형의 파단강도(B_1)는 도 20a에 따라, 즉 주요 연장 방향에 직각으로 및 엠보싱무늬 및 만입부에 의해 측정된다. 그러나, 연장 방향 E_2 에서 파단강도(B_2)는 바람직하게는 도 18b에 따라, 즉 주요 연장 방향에 따라 및 편평한 조에 의해 측정된다.
- [0197] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 자발적 저작성, 모르타르에서의 분쇄, 파운딩 등에 의해 분쇄하는 것이 실질적으로 불가능해지기 때문에, 바람직하게는 임의로 또한 저온에서(예 -24°C 이하, -40°C 이하 또는 액체 질소 중에서) 파단강도(내파쇄성), 임의로 또한 충분한 정도, 내충격성, 충격 탄성, 인장 강도 및/또는 탄성률 이외에, 광범위한 온도 범위에서 기계적 강도를 나타낸다. 따라서, 바람직하게는, 연장 방향 E_1 에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 비교적 높은 파단강도는 심지어 저온 또는 극저온에서, 예를 들어, 약제학적 투여형이 초기에 냉각시켜 이의 취성을 증가시킬 경우, 예를 들어, -25°C 이하, -40°C 이하의 온도로 또는 심지어 액체 질소 중에서 유지시킨다.
- [0198] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 바람직하게는 특정 정도의 파단강도를 특징으로 한다. 이는 약제학적 투여형이 또한 특정 정도의 강도를 나타내어야 한다는 것을 의미하는 것은 아니다. 정도 및 파단강도는 상이한 물리적 성질이다. 따라서, 약제학적 투여형의 내템퍼성은 반드시 약제학적 투여형의 강도에 좌우되지는 않는다. 예를 들어, 이의 파단강도, 충격 강도, 탄성률 및 인장 강도 각각에 기인하여, 약제학적 투여형은 바람직하게는, 예를 들어, 해머를 사용하여 외부 힘을 발휘할 경우, 변형될 수 있지만 분쇄될 수 없다, 즉 다수의 단편으로 부서지지 않는다. 즉, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 특정 정도의 파단강도를 특징으로 하지만, 반드시 특정 정도의 제형 안정성을 특징으로 하지는 않는다.
- [0199] 따라서, 명세서의 의미에서, 특별한 연장 방향에서 힘에 노출될 경우, 변형되지만 파괴되지 않는 약제학적 투여형은 상기한 연장 방향에서 목적하는 파단강도를 갖는 것으로 간주된다.
- [0200] 연장 방향 E_1 및 E_2 에서의 이방성 기계적 성질에 기인하여, 통상의 수단에 의한 힘의 적용, 예를 들어, 400N의 적용은 투여형을 특정의 제한된 정도로 파괴시킬 수 있지만 이의 분쇄를 유발할 수는 없다. 예를 들어, 연장 방향 E_2 에서의 파단 강도가 400N 이하일 경우, 투여형은 연장 방향 E_2 에서 400N을 적용함으로써 단편으로 파열된다. 그러나, 바람직하게는 상기 단편은 400N 이상을 인가함으로써 추가로 파열될 수 없다.
- [0201] 놀랍게도, 약제학적 투여형의 외부 형상은 이들의 파단강도를 감소시키지 않고 광범위한 제한치 내에서 가변적일 수 있다는 것이 밝혀졌다. 약제학적 투여형의 외부 형상의 변화가 특정의 연장 방향에서 파단강도의 감소를 유발할 수 있지만, 특정 형태 및 형상은 소정의 파열 위치(약화점(weakening points))에서 약제학적 투여형의 나머지(단편)의 총 파단강도를 완전히 감소시키지 않고 특정 정도의 취약성(degree of fragility)을 설정한다는 것이 밝혀졌다.
- [0202] 약화도(degree of weakening)는 제어될 수 있고, 약제학적 투여형 상에서 힘을 발휘할 경우, 상기한 약화점은 힘의 양이 충분히 높은 한, 소정의 파쇄 위치로서 작용할 수 있다.
- [0203] 취약성의 정도는 통상의 약제학적 투여형의 통상적인 파단강도보다 상당히 높은 값, 예를 들어, 100N 또는 200N 보다 상당히 높은 값으로 조정될 수 있다. 특히, 놀랍게도, 거대한 단편으로, 예를 들어, 통상의 수단(예: 정제 파쇄기)에 의해 1/2 또는 1/3로, 그러나 더 이상은 아니게 파쇄될 수 있는 약제학적 투여형이 고안될 수 있다는 것이 밝혀졌다. 결과적으로, 생성되는 단편(아단위(subunits))은 또한 소정의 파쇄 위치에서의 파단강도보다 훨씬 높은, 예를 들어, 바람직하게는 임의의 연장 방향에서 500N보다 큰 파단강도를 나타낸다.
- [0204] 도 7a는 통상의 타원형 정제의 개략도이다. 단면적(35) 및 (35')는 또한 단면적(37)보다 작은 단면적(36) 및 (36')보다 작다. 연장 방향(E_2)에서 외부 힘(F_2)을 발휘할 경우, 포함된 압력은 일정하지 않고 가변적인 단면적에 따라 가변적이다. 예를 들어, 단면적(37)을 갖는 섹션에서 포함된 압력은 각각 단면적(35) 및 (35')를 갖는 섹션에서의 압력보다 낮는데, 이는 단면적(37)이 단면적 (35) 및 (35')보다 크기 때문이다.
- [0205] 도 7b는 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 양태의 개략도이다. 증가된 표면 대 용적 비 및 표면 대 중량 비는 각각 약제학적 투여형의 중간에서 데이터 T 라이트에 의해 달성된다. 이러한 상황하에, 연장 방향(E_2)에서 외부 힘(F_2)을 발휘할 경우, 단면적(42)를 갖는 섹션에서 포함된 압력은 각각 단면적(38) 및 (38')를 갖는 섹션에서의 압력보다 높는데, 이는 단면적(42)가 단면적(38) 및 (38')보다 작기 때문이다. 도 7b에 도시된 약제학

적 투여형은 연장 방향(E_2)에서 도 7a에 도시된 약제학적 투여형의 연장 방향(E_2)에서 파단강도보다 실질적으로 더 낮은 파단강도를 나타낸다.

[0206] 도 7a 및 7b에서, 연장 방향(E_2)은 약제학적 투여형의 중요한 연장 방향(주요 연장 방향, 두드러진 연장 방향)이다.

[0207] 소정의 파쇄 위치(약화점)는 거대한 약제학적 투여형을 삼키는데 문제를 갖는 환자가 삼키기 전에 소정의 파쇄 위치(약화점)를 따라 약제학적 투여형을 파쇄할 수 있기 때문에, 환자 순응성을 향상시킬 수 있다. 이들 환자는 제한적으로 약제학적 투여형을 이들이 삼킬 수 있는 크기의 단편으로 파쇄할 수 있다. 그러나, 생성된 단편이 또한 적어도 통상의 수단에 의해서 추가로 분쇄될 수 없기 때문에, 약제학적 투여형은 여전히 내뿔퍼성이다. 즉, 약물 남용 및 (의도되지 않은) 약물 과투여 각각을 효율적으로 피할 수 있다. 즉, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 오용을 피하기 위해 매우 높은 기계적 내성 뿐만 아니라 환자 순응성을 향상시키기 위해 특정 정도의 기계적 약화 모두를 실현한다.

[0208] 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 바람직하게는 상기한 파단강도를 측정하기 위한 표준 조건하에 연장 방향(E_2)에서 B_2 보다 큰 힘을 발휘할 경우, 단편을 제공하고, 상기한 단편은 또한 바람직하게는 이들의 임의의(각각 및 모든) 연장 방향에서 500N 이상, 550N 이상 또는 600N 이상; 더욱 바람직하게는 650N 이상, 700N 이상 또는 750N 이상; 보다 더 바람직하게는 800N 이상, 850N 이상 또는 900N 이상; 더욱 더 바람직하게는 950N 이상, 1000N 이상 또는 1100N 이상; 특히 1200N 이상, 1300N 이상, 1400N 이상 또는 1500N 이상의 파단강도를 갖는다.

[0209] 바람직하게는, 투여형은 연장 방향 E_2 에서 B_2 보다 큰 힘을 발휘할 경우, 10개 이하, 보다 바람직하게는 8개 이하, 보다 바람직하게는 6개 이하, 더욱 더 바람직하게는 5개 이하, 가장 바람직하게는 4개 이하, 특히 3개 이하의 단편을 제공한다.

[0210] 바람직하게는 각 단편의 용적은 약제학적 투여형의 용적의 5% 이상, 더욱 바람직하게는 10% 이상, 더욱 더 바람직하게는 15% 이상, 훨씬 더 바람직하게는 20% 이상, 가장 바람직하게는 25% 이상, 특히 30% 이상이다.

[0211] 놀랍게도, 약제학적 투여형의 방출 프로파일이 약제학적 투여형의 외부 형상을 이의 내뿔퍼성을 감소시키지 않고 변화시킴으로써 특정 제한치 내에서 가변적일 수 있다는 것이 밝혀졌다. 따라서, 특별히 높은 약물 하중에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 증가된 파단강도를 갖는 통상의 약제학적 투여형(예: 타원형 정제)으로는 달성될 수 없는 방출 프로파일을 실현하게 한다.

[0212] 통상적으로, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 정제 형태를 가정한다. 약제학적 투여형은 바람직하게는 필름 형태는 아니다.

[0213] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형(정제)은 각종 형상을 가정할 수 있다. 바람직하게는, 상부도로부터, 약제학적 투여형의 형상은 실질적으로 육각형, 타원, 환형, 타원형, 직사각형, 정사각형, 삼각형 등일 수 있다. 바람직하게는, 측면도로부터, 약제학적 투여형의 형상은 실질적으로 평면 볼록, 양면 볼록, 각은 면을 갖는 평면(flat with facet), 각은 면이 없는 평면, 환형 등일 수 있다.

[0214] 예를 들어, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형(정제)은 단순한 기하학, 예를 들어, 구형, 평면, 입방형, 육각형 및 실린더형, 또는 복잡한 기하학, 예를 들어, 볼록형, 중공 실린더형, 도넛형, 반구, 십자형, 별(참조: 도 13, 14 및 15)을 가정할 수 있다.

[0215] 본 발명에 따르는 투여형(정제)의 특히 바람직한 형상은 본 발명의 제1 및 제2 국면과 관련하여 이미 기술되었다.

[0216] 특히 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형(정제)은 하나 이상의 측면 위에 하나의 오목부 또는 공동을, 바람직하게는 두 측면 위에, 바람직하게는 대향 측면 위에 두 개의 오목부 또는 2개의 공동을 갖는 본체로서 기술될 수 있다. 또는, 상기한 공동 및 오목부는 각각 벌지, 만입부, 구유, 중공, 함몰부, 향사, 심화부 등으로 간주될 수 있다. 이러한 양태의 예는 도 8 내지 10, 16a 및 16b에 도시된다.

[0217] 약제학적 투여형은 바람직하게는 경구 투여용으로 개조된다, 즉 삼킬 수 있어야 한다. 따라서, 명백하게 유해한 불분명한 기하학적 형태는 본 발명에 따르는 약제학적 투여형으로서 간주될 수 없다.

[0218] 바람직한 양태에 따라, 약제학적 투여형은 특정 종횡비를 특징으로 한다. 명세서의 목적상, 종횡비는 투여형의

주요 연장 방향 대 상기한 주요 연장 방향에 직각인 약제학적 투여형의 최대 연장부의 비, 예를 들어, 최대 길이 대 최대 높이 (및 각각 최대 길이 대 최대 너비)로서 정의된다. 바람직하게는, 상기 중형비는 $2.4 \pm 1.3:1$, 보다 바람직하게는 $2.4 \pm 1.0:1$, 더욱 더 바람직하게는 $2.4 \pm 0.8:1$, 훨씬 더 바람직하게는 $2.4 \pm 0.6:1$, 가장 바람직하게는 $2.4 \pm 0.4:1$, 특히 $2.4 \pm 0.2:1$ 의 범위 내이다.

[0219] 바람직한 양태에 따라서, 약제학적 투여형은 구체적인 길이 대 높이 대 너비 비를 특징으로 하고, 여기서 길이 > 높이 \geq 너비이다. 명세서의 목적상, 이러한 양태에서, 길이는 투여형의 주요 연장 방향에 상응하고, 높이는 길이에 직각인 약제학적 투여형의 최대 연장부에 상응하고, 너비는 길이에 직각이고 너비에 직각(직교 공간)인 최대 연장부에 상응한다. 바람직하게는, 길이 대 높이 대 너비 비는 $4.7 \pm 2.0:2.0 \pm 1.0:1$, 보다 바람직하게는 $4.7 \pm 1.6:2.0 \pm 0.8:1$, 더욱 더 바람직하게는 $4.7 \pm 1.2:2.0 \pm 0.6:1$, 훨씬 더 바람직하게는 $4.7 \pm 0.8:2.0 \pm 0.4:1$, 가장 바람직하게는 $4.7 \pm 0.6:2.0 \pm 0.3:1$, 특히 $4.7 \pm 0.4:2.0 \pm 0.2:1$ 의 범위 내이다.

[0220] 바람직하게는, 약제학적 투여형의 표면 부분은 볼록하고, 즉 외부로 구부러지거나 볼록하게 되고, 이의 표면의 다른 부분은 오목하고, 즉 내부로 구부러지거나 오목해진다. 명세서의 목적상, 곡률 반경은 중요하지 않다.

[0221] 바람직하게는, 약제학적 투여형의 전체 표면은 오목부, 볼록부 및 평면부로 나눌 수 있다. 통상적으로, 오목부, 볼록부 및 평면부의 합은 투여형의 전체 표면에 상응한다. 그러나, 적어도 이론적으로, 소정 부분은 볼록하고 동시에 오목할 수 있다(안장). 이러한 상황하에, 오목부, 볼록부 및 평면부의 합은 투여형의 전체 표면을 초과한다.

[0222] 바람직한 양태에서, 투여형의 표면의 볼록부는, 오목부, 볼록부 및 평면부의 합을 기준으로 하여, 95% 이하, 보다 바람직하게는 90% 이하 또는 85% 이하, 보다 바람직하게는 80% 이하 또는 75% 이하, 훨씬 더 바람직하게는 70% 이하 또는 65% 이하, 가장 바람직하게는 60% 이하 또는 55% 이하, 특히 50% 이하 또는 45% 이하이다.

[0223] 또 다른 바람직한 양태에서, 투여형의 표면의 오목부는, 오목부, 볼록부 및 평면부의 합을 기준으로 하여, 5% 이상, 보다 바람직하게는 10% 이상 또는 15% 이상, 보다 더 바람직하게는 20% 이상 또는 25% 이상, 훨씬 더 바람직하게는 30% 이상 또는 35% 이상, 가장 바람직하게는 40% 이상 또는 45% 이상, 특히 50% 이상 또는 55% 이상이다.

[0224] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 바람직한 양태에서, 투여형의 주요 연장 영역에 직각인 투여형의 최대 연장부는 상기 주요 연장 영역에 평행한 투여형의 괴상의 중심으로부터 떨어져 있다. 명세서의 목적상, 투여형의 주요 연장 영역은 바람직하게는 투여형 본체의 절단부를 따라 위치될 수 있는 거대한 평면 영역이다. 이 양태는 도 10에 도시된 바람직한 약제학적 투여형의 단면 외관의 개략도를 도시하는 도 17a에 추가로 예시된다. 투여형의 주요 연장 영역(57)에 직각인 투여형의 최대 연장부(56)는 상기한 주요 연장 영역(57)에 평행한 투여형의 괴상(58)의 중심으로부터 떨어져 있다.

[0225] 바람직하게는, 투여형의 주요 연장 영역에 직각인 투여형의 최대 연장부로부터 투여형의 괴상의 중심까지의 최단 거리(59)는 0.5mm 이상, 보다 바람직하게는 1.0mm 이상, 보다 더 바람직하게는 1.5mm 이상, 훨씬 더 바람직하게는 2.0mm 이상, 가장 바람직하게는 2.5mm 이상, 특히 3.0mm 이상이다.

[0226] 바람직하게는, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 연장 방향 E_2 에서 증가하는 양의 힘을 발휘할 경우, 투여형이 먼저 변형되고, 힘의 양이 파단장도 B_2 에 달할 경우, 변형은 투여형을 파열시키는 견인력(tractive force)을 유발하는 형상을 갖는다.

[0227] 바람직한 양태에서, 주요 연장 방향에 직각이고 투여형의 괴상의 중심을 함유하는 약제학적 투여형의 단면적은 이의 면적의 50% 이상, 보다 바람직하게는 60% 이상, 특히 75% 이상이 괴상의 중심으로부터 0.2mm 이상, 0.3mm 이상, 0.4mm 이상 또는 0.5mm 이상, 보다 바람직하게는 0.6mm 이상, 0.7mm 이상, 0.8mm 이상 또는 0.9mm 이상, 보다 더 바람직하게는 1.0mm 이상, 1.1mm 이상, 1.2mm 이상 또는 1.3mm 이상, 훨씬 더 바람직하게는 1.4mm 이상, 1.5mm 이상, 1.6mm 이상 또는 1.7mm 이상, 가장 바람직하게는 1.8mm 이상, 1.9mm 이상, 2.0mm 이상 또는 2.1mm 이상, 특히 2.2mm 이상, 2.3mm 이상, 2.4mm 이상 또는 2.5mm 이상 떨어져 있도록 하는 형상을 갖는다. 바람직하게는, 상기한 단면적은 괴상의 중심 및 연장 방향(E_1), 또는 괴상의 중심 및 연장 방향(E_2)을 함유한다. 이 양태는 도 17b에 추가로 예시되고, 여기서 괴상(58)의 중심은 괴상(58)의 중심으로부터 증가하는 거리를 지시하는 동심성 환(60a) 내지 (60d)에 의해 둘러싸인다. 임의의 동심성 환과 중첩되지 않는 단면적 부분은 괴상의 중심으로부터 환(60d)의 반경 이상 떨어져 있다.

[0228] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 바람직한 양태에서, 투여형의 표면에 대한 투여형 내의 각각 및 모든 기하

학적 지점의 가장 가까운 거리는 10mm 이하, 9mm 이하, 8mm 이하 또는 7.5mm 이하; 더욱 바람직하게는 7.0mm 이하, 6.5mm 이하 또는 6.0mm 이하; 보다 더 바람직하게는 5.8mm 이하, 5.6mm 이하, 5.4mm 이하, 5.2mm 이하 또는 5.0mm 이하; 훨씬 더 바람직하게는 4.8mm 이하, 4.6mm 이하, 4.4mm 이하, 4.2mm 이하 또는 4.0mm 이하; 훨씬 더 바람직하게는 3.8mm 이하, 3.6mm 이하, 3.4mm 이하, 3.2mm 이하 또는 3.0mm 이하; 가장 바람직하게는 2.8mm 이하, 2.6mm 이하, 2.4mm 이하, 2.2mm 이하 또는 2.0mm 이하; 특히 1.9mm 이하, 1.8mm 이하, 1.7mm 이하, 1.6mm 이하, 1.5mm 이하, 1.4mm 이하, 1.3mm 이하, 1.2mm 이하, 1.1mm 이하 또는 1.0mm 이하이다.

[0229] 바람직하게는, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 이의 주요 연장 방향(중요한 연장 방향) 주위에서 방사상 대칭이 아니고, 바람직하게는 약제학적 투여형은 전혀 방사상 대칭이 아니다.

[0230] 바람직한 양태에서, 약제학적 투여형의 대칭은 쇼엔플라이 표기법(Schoenflies notation)에 따라 C_1 , C_s , C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_∞ , C_{2h} , C_{3h} , C_{4h} , C_{5h} , C_{6h} , C_{7h} , C_{8h} , $C_{\infty h}$, C_{2v} , C_{3v} , C_{4v} , C_{5v} , C_{6v} , C_{7v} , C_{8v} , $C_{\infty v}$, C_{3i} , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 , D_6 , D_7 , D_8 , D_∞ , D_{2h} , D_{3h} , D_{4h} , D_{5h} , D_{6h} , D_{7h} , D_{8h} , $D_{\infty h}$, D_{2d} , D_{3d} , D_{4d} , D_{5d} , D_{6d} , D_{7d} , D_{8d} , $D_{\infty d}$, S_2 , S_4 , S_6 , S_8 , T , T_h , T_d , O , O_h 및 I_h 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. D_{2h} 및 D_{4h} 가 특히 바람직하다.

[0231] 바람직한 양태에서, 약제학적 투여형의 괴상의 중심은 투여형의 주요 연장 영역 내에 존재한다. 바람직하게는, 약제학적 투여형은 이의 주요 연장 영역에 대해 대칭적이다.

[0232] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 바람직하게는 이의 연장 방향 중의 적어도 하나에서, 즉 E_1 에서, 그러나 바람직하게는, 이의 연장 방향 중의 하나 이상에서, 보다 바람직하게는 다수의 연장 방향에서 500N 이상의 파단신도(B_1)를 갖는다.

[0233] 연장 방향 E_1 에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 바람직하게는 500N 이상, 바람직하게는 510N 이상, 520N 이상, 530N 이상, 540N 이상 또는 550N 이상; 보다 바람직하게는 560N 이상, 570N 이상, 580N 이상, 590N 이상 또는 600N 이상; 보다 더 바람직하게는 620N 이상, 640N 이상, 660N 이상, 680N 이상 또는 700N 이상; 훨씬 더 바람직하게는 720N 이상, 740N 이상, 760N 이상, 780N 이상 또는 800N 이상; 가장 바람직하게는 850N 이상, 900N 이상, 950N 이상, 1000N 이상 또는 1050N 이상; 특히 1100N 이상, 1200N 이상, 1300N 이상, 1400N 이상, 1500N 이상, 1600N 이상, 1700N 이상, 1800N 이상, 1900N 이상 또는 2000N 이상의 파단강도(B_1)를 갖는다.

[0234] E_1 은 약제학적 투여형의 임의의 연장 방향일 수 있고, 즉 약제학적 투여형의 표면 위의 제1 지점을 약제학적 투여형의 표면 위의 제2 지점과 연결하는 직선일 수 있다. 바람직하게는, 상기한 직선은 완전히 약제학적 투여형의 본체 내에 존재하고, 즉 바람직하게는 약제학적 투여형을 어딘가에 "남기지" 않고, 다른 곳에서 약제학적 투여형으로 "재진입한다". 바람직하게는, 연장 방향 지점 E_1 의 상기 제1 지점과 상기 제2 지점 사이의 거리는 약제학적 투여형의 주요 연장 방향의 50% 이상, 보다 바람직하게는 75% 이상이다. 후자는 투여형의 본체 내에 완전히 존재하던지 하지 않던지의 여부와 무관하게 약제학적 투여형의 표면 위의 두 지점(중요한 연장 방향) 사이의 최대 거리로서 정의된다. 바람직하게는, 투여형의 주요 연장 방향은 투여형의 괴상의 중심을 통한다.

[0235] 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 주요 연장 방향은 32mm 이하, 보다 바람직하게는 30mm 이하, 더욱 더 바람직하게는 28mm 이하, 훨씬 더 바람직하게는 26mm 이하, 가장 바람직하게는 24mm 이하, 특히 22mm 이하이다.

[0236] 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 파단강도 측정이 수행될 경우, 파단강도 시험기 중에서 변형된다. 굽힘, 회전 및 기타 변형 방식이 또한 가능하지만, 변형은 통상적으로 압축을 의미한다. 연장 방향 E_1 에서 100N의 힘을 발휘할 경우, 투여형은 바람직하게는 0.1mm 이상 변형되지만, 분쇄되지 않는다. 연장 방향 E_1 에서 200N의 힘을 발휘할 경우, 투여형은 바람직하게는 0.2mm 이상, 더욱 바람직하게는 0.3mm 이상 변형되지만, 분쇄되지 않는다. 연장 방향 E_1 에서 300N의 힘을 발휘할 경우, 투여형은 바람직하게는 0.5mm 이상, 더욱 바람직하게는 0.7mm 이상 변형되지만, 분쇄되지 않는다. 연장 방향 E_1 에서 400N의 힘을 발휘할 경우, 투여형은 바람직하게는 1.0mm 이상, 더욱 바람직하게는 1.2mm 이상 변형되지만, 분쇄되지 않는다. 연장 방향 E_1 에서 500N의 힘을 발휘할 경우, 투여형은 바람직하게는 1.5mm 이상, 더욱 바람직하게는 2.0mm 이상 변형되지만, 분쇄되지 않는다. 연장 방향 E_1 에서 1000N의 힘을 발휘할 경우, 투여형은 바람직하게는 3.0mm 이상, 더욱 바람직하게는 4.0mm 이상 변형되지만, 분쇄되지 않는다.

- [0237] 이론적인 이유로, 모든 약제학적 투여형은 무제한수의 연장 방향을 포함한다.
- [0238] 본 발명에 따르는 바람직한 약제학적 투여형의 일부 통상적인 연장 방향은 도 8에 예시된다. 도 8a는 상이한 연장 방향을 도시한다. 연장 방향 E_9 및 E_{10} 은 서로 평행하고, 연장 방향 E_{10} , E_{11} 및 E_{12} (및 E_9 , 각각)는 서로 직각이다. 연장 방향 E_9 , E_{10} , E_{11} 및 E_{12} 는 각각 위치(43), (44), (45) 및 (46)에서 약제학적 투여형의 본체로 들어간다. 연장 방향 E_9 는 완전히 약제학적 투여형의 본체 내에 존재하고, 이는 위치(43)에서 약제학적 투여형의 본체로 들어가고, 이의 후위 측면(도시되지 않음)에서 약제학적 투여형의 본체를 떠난다. 그러나, 연장 방향 E_{10} 은 위치(44)에서 약제학적 투여형의 본체로 들어가고, 상부 전면 가장자리의 후위 측면(도시되지 않음)에서 약제학적 투여형의 본체를 일시적으로 떠나고, 이의 후위 측면(도시되지 않음)에서 약제학적 투여형의 본체를 최종적으로 떠나기 전에 위치(44')에서 약제학적 투여형의 본체에 재진입한다. 연장 방향 E_{13} 은 코너(47)에서 약제학적 투여형의 본체로 들어가고, 대각선으로 대향하는 코너에서 약제학적 투여형을 떠난다. 연장 방향 E_{13} 의 점선은 약제학적 투여형의 표면 위의 두 지점 사이의 최대 거리를 나타내고, 즉 연장 방향 E_{13} 은 약제학적 투여형의 주요 연장 방향이다. 전체적으로, 도 8a에 도시된 약제학적 투여형은 이러한 주요 연장 방향 4개를 갖는다.
- [0239] 도 8b는 도 8a에 따르는 약제학적 투여형의 단면도를 도시한다. 단면 외관(48, 정합)은 H 형상을 가정한다. 약제학적 투여형은 대향하는 측면 위에 두 오목부(50, 50')를 갖는 직사각형 형상을 가정한다. 즉, 약제학적 투여형은 상부 측면을 우회하는 가장자리(49) 및 대향 측면을 우회하는 가장자리(49')를 갖는 비교적 편평한 직사각형 크기를 갖는다. 이러한 형태의 약제학적 투여형은 소위 H-플런저가 장착된 정제화 공구로 제조할 수 있다.
- [0240] 도 9a는 도 8a에 도시된 약제학적 투여형의 단면 외관(48)의 개략도이다. 도 9b는 도 9a에 도시된 약제학적 투여형의 단면 외관과 유사한 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 단면 외관의 개략도이다. 그러나, 단면 외관의 림(49)은 둥글고(51), 이에 의해 볼록한 표면적을 형성한다. 도 9c는 도 9a 및 9b에 도시된 약제학적 투여형의 단면 외관과 유사한 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 단면 외관의 개략도이다. 오목부의 기저에서 가장자리는 둥글고(52), 이에 의해 오목한 표면적을 형성한다.
- [0241] 도 10은 본 발명에 따르는 특히 바람직한 약제학적 투여형의 개략도이다. 도 10a는 두 대향 측면과 동일한 상부도이고, 도 10b는 두 대향 측면과 또한 동일한 측면도이다.
- [0242] 직교 공간에서, 도 10에 개략적으로 도시된 약제학적 투여형의 주요 치수는 a , b 및 c 로서 정의될 수 있고, 여기서 $a = a_1 + a_2 + a_3$, $b = b_1 + b_2 + b_3$ 및 $c = c_1 + c_2 + c_3$ 이다. 도 10에 도시된 약제학적 투여형의 바람직한 상대 치수 D1 내지 D6은 각각 a , b 및 c ; a_1 , a_2 및 a_3 ; b_1 , b_2 및 b_3 ; 및 c_1 , c_2 및 c_3 의 상대적 관계로 정의될 수 있다:
- D1: $c > a \geq b$; $c > a > b$;
D2: $c > 1.5 a$; $c > 2 a$; $c > 2.5 a$; $c > 3 a$;
D3: $a_2 > a_1 \cong a_3$; $a_2 > 1.1 a_1 \cong 1.1 a_3$; $a_2 > 1.2 a_1 \cong 1.2 a_3$; $a_2 > 1.3 a_1 \cong 1.3 a_3$;
D4: $b_2 \geq b_1 \cong b_3$; $b_2 \geq 1.1 b_1 \cong 1.1 b_3$; $b_2 \geq 1.2 b_1 \cong 1.2 b_3$; $b_2 \geq 1.3 b_1 \cong 1.3 b_3$;
D5: $b_2 \leq b_1 \cong b_3$; $b_2 \leq 0.9 b_1 \cong 0.9 b_3$; $b_2 \leq 0.8 b_1 \cong 0.8 b_3$; $b_2 \leq 0.7 b_1 \cong 0.7 b_3$; 및/또는
D6: $c_2 > c_1 \cong c_3$; $c_2 > 1.1 c_1 \cong 1.1 c_3$; $c_2 > 1.2 c_1 \cong 1.2 c_3$; $c_2 > 1.3 c_1 \cong 1.3 c_3$.
- [0243]

[0244] 도 10에 도시된 약제학적 투여형의 절대 치수에 관한 바람직한 양태 D7 내지 D18은 이하 표에 제시한다:

[mm]		D7	D8	D9	D10	D11	D12
a		8.6 ± 4.3	8.6 ± 2.1	8.6 ± 1.0	9.0 ± 4.5	9.0 ± 2.2	9.0 ± 1.1
b		4.9 ± 2.5	4.9 ± 1.3	4.9 ± 0.7	4.3 ± 2.1	4.3 ± 1.0	4.3 ± 0.6
c		21.9 ± 11.0	21.9 ± 5.5	21.9 ± 2.7	20.4 ± 10.2	20.4 ± 5.1	20.4 ± 2.5
[mm]		D13	D14	D15	D16	D17	D18
a		9.0 ± 4.3	9.0 ± 2.1	9.0 ± 1.0	9.1 ± 4.5	9.1 ± 2.2	9.1 ± 1.1
b		4.1 ± 2.5	4.1 ± 1.3	4.1 ± 0.7	4.5 ± 2.1	4.5 ± 1.0	4.5 ± 0.6
c		20.5 ± 11.0	20.5 ± 5.5	20.5 ± 2.7	20.5 ± 10.2	20.5 ± 5.1	20.5 ± 2.5

[0245]

[0246] 도 10에 도시된 약제학적 투여형의 절대 치수에 관한 바람직한 양태 D19 내지 D30은 이하 표에 제시한다:

[mm]		D19	D20	D21	D22	D23	D24
a		8.6 ± 4.3	8.6 ± 2.1	8.6 ± 1.0	9.0 ± 4.5	9.0 ± 2.2	9.0 ± 1.1
	a ₁	3.3 ± 1.6	3.3 ± 0.8	3.3 ± 0.4	3.5 ± 1.8	3.5 ± 0.9	3.5 ± 0.5
	a ₂	2.1 ± 1.0	2.1 ± 0.5	2.1 ± 0.3	2.1 ± 1.1	2.1 ± 0.6	2.1 ± 0.3
	a ₃	3.3 ± 1.6	3.3 ± 0.8	3.3 ± 0.4	3.5 ± 1.8	3.5 ± 0.9	3.5 ± 0.5
b		4.9 ± 2.5	4.9 ± 1.3	4.9 ± 0.7	4.3 ± 2.1	4.3 ± 1.0	4.3 ± 0.6
	b ₁	0.9 ± 0.5	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.1
	b ₂	3.1 ± 1.5	3.1 ± 0.7	3.1 ± 0.4	2.6 ± 1.3	2.6 ± 0.6	2.6 ± 0.3
	b ₃	0.9 ± 0.5	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.1
c		21.9 ± 11.0	21.9 ± 5.5	21.9 ± 2.7	20.4 ± 10.2	20.4 ± 5.1	20.4 ± 2.5
	c ₁	3.2 ± 1.6	3.2 ± 0.8	3.2 ± 0.4	3.3 ± 1.7	3.3 ± 0.9	3.3 ± 0.4
	c ₂	15.6 ± 7.8	15.6 ± 3.9	15.6 ± 2.0	13.8 ± 6.9	13.8 ± 3.5	13.8 ± 1.7
	c ₃	3.2 ± 1.6	3.2 ± 0.8	3.2 ± 0.4	3.3 ± 1.7	3.3 ± 0.9	3.3 ± 0.4

[0247]

		D25	D26	D27	D28	D29	D30
a		9.0 ± 4.3	9.0 ± 2.1	9.0 ± 1.0	9.1 ± 4.5	9.1 ± 2.2	9.1 ± 1.1
	a ₁	3.2 ± 1.6	3.2 ± 0.8	3.2 ± 0.4	3.2 ± 1.8	3.2 ± 0.9	3.2 ± 0.5
	a ₂	2.6 ± 1.0	2.6 ± 0.5	2.6 ± 0.3	2.7 ± 1.1	2.7 ± 0.6	2.7 ± 0.3
	a ₃	3.2 ± 1.6	3.2 ± 0.8	3.2 ± 0.4	3.2 ± 1.8	3.2 ± 0.9	3.2 ± 0.5
b		4.1 ± 2.5	4.1 ± 1.3	4.1 ± 0.7	4.5 ± 2.1	4.5 ± 1.0	4.5 ± 0.6
	b ₁	1.0 ± 0.5	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.4	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.1
	b ₂	2.1 ± 1.5	2.1 ± 0.7	2.1 ± 0.4	2.5 ± 1.3	2.5 ± 0.6	2.5 ± 0.3
	b ₃	1.0 ± 0.5	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.4	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.1
c		20.5 ± 11.0	20.5 ± 5.5	20.5 ± 2.7	20.5 ± 10.2	20.5 ± 5.1	20.5 ± 2.5
	c ₁	3.3 ± 1.6	3.3 ± 0.8	3.3 ± 0.4	3.3 ± 1.7	3.3 ± 0.9	3.3 ± 0.4
	c ₂	13.9 ± 7.8	13.9 ± 3.9	13.9 ± 2.0	13.9 ± 6.9	13.9 ± 3.5	13.9 ± 1.7
	c ₃	3.3 ± 1.6	3.3 ± 0.8	3.3 ± 0.4	3.3 ± 1.7	3.3 ± 0.9	3.3 ± 0.4

[0248]

[0249] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 바람직하게는 제2 연장 방향 E₂에서 파단강도(B₂)를 갖고, 여기서 B₂는 500N 미만이다.

[0250] 연장 방향 E₁은 연장 방향 E₂와 상이하다. E₂는 약제학적 투여형의 임의의 연장 방향, 즉 약제학적 투여형의 표면 위의 임의의 제1 지점을 약제학적 투여형의 표면 위의 임의의 제2 지점을 연결하는 임의의 직선일 수 있다. 바람직하게는, 상기 직선은 약제학적 투여형의 본체 내에 완전히 위치하고, 즉 바람직하게는 어딘가에서 약제학적 투여형을 "떠나지" 않고, 다른 경우에는 약제학적 투여형으로 "재진입한다". 바람직하게는, 상기 제1 지점과 제2 지점 사이의 거리는 약제학적 투여형의 주요 연장 방향의 50% 이상, 보다 바람직하게는 75% 이상이고, 후자는 약제학적 투여형의 표면 위의 두 지점 사이의 최대 거리로서 정의된다.

[0251] 바람직하게는, E₁ 및 E₂는 서로 10 내지 170°, 보다 바람직하게는 20 내지 160°, 더욱 더 바람직하게는 30 내지 150°, 훨씬 더 바람직하게는 40 내지 140°, 가장 바람직하게는 50 내지 130°, 특히 60 내지 120°를 가정한다. 특히 바람직한 양태에서, E₁은 E₂에 직각이다.

[0252] 바람직하게는, E₂는 약제학적 투여형의 주요 연장(중요한 연장) 방향이다, 즉 B₂는 바람직하게는 약제학적 투여형을 두 조가 서로 최대 거리를 갖지만, 각각 약제학적 투여형과 접촉하도록 측정 장치의 조 사이에 위치시킴으로써 측정할 수 있다.

- [0253]바람직한 양태에서, 모두가 바람직하게는 서로 직각인 E₁ 및 E₂는 투여형의 주요 연장 영역 내에 존재하고, 이 주요 연장 영역은 바람직하게는 또한 투여형의 괴상 중심을 함유한다.
- [0254]바람직한 양태에서, B₂는 490N 이하, 480N 이하, 460N 이하, 440N 이하, 또는 420N 이하; 보다 바람직하게는 400N 이하, 380N 이하, 360N 이하, 340N 이하, 또는 320N 이하, 더욱 더 바람직하게는 300N 이하, 280N 이하, 260N 이하, 240N 이하 또는 220N 이하이다.
- [0255]또 다른 바람직한 양태에서, B₂는 200N 이상, 220N 이상, 240N 이상, 260N 이상 또는 280N 이상; 보다 바람직하게는 300N 이상, 320N 이상, 340N 이상, 360N 이상 또는 380N 이상; 더욱 더 바람직하게는 420N 이상, 440N 이상, 460N 이상 또는 480N 이상이다.
- [0256]바람직하게는, B₁ 대 B₂의 비는 100:1 내지 1.1:1, 보다 바람직하게는 75:1 내지 1.2:1, 더욱 더 바람직하게는 50:1 내지 1.3:1, 훨씬 더 바람직하게는 25:1 내지 1.4:1, 가장 바람직하게는 10:1 내지 1.5:1, 특히 5:1 내지 1.6:1의 범위 내이다.
- [0257]바람직하게는, 차이 B₁ - B₂는 10N 이상, 20N 이상, 30N 이상, 40N 이상 또는 50N 이상, 보다 바람직하게는 60N 이상, 70N 이상, 80N 이상 또는 90N 이상, 보다 더 바람직하게는 100N 이상, 125N 이상, 150N 이상, 175N 이상 또는 200N 이상, 가장 바람직하게는 250N 이상, 300N 이상, 350N 이상, 400N 이상 또는 450N 이상, 특히 500N 이상, 600N 이상, 750N 이상 또는 1000N 이상이다.
- [0258]본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 바람직한 양태에서, B₁ 및 B₂는 다음 조건 C1 내지 C72 중의 하나를 만족시킨다:

C	B ₂	B ₁	C	B ₂	B ₁	C	B ₂	B ₁
1	100 N < B ₂ < 500 N	500 N < B ₁	33	100 N < B ₂ < 400 N	500 N < B ₁	57	100 N < B ₂ < 300 N	500 N < B ₁
2	100 N < B ₂ < 500 N	600 N < B ₁	34	100 N < B ₂ < 400 N	600 N < B ₁	58	100 N < B ₂ < 300 N	600 N < B ₁
3	100 N < B ₂ < 500 N	700 N < B ₁	35	100 N < B ₂ < 400 N	700 N < B ₁	59	100 N < B ₂ < 300 N	700 N < B ₁
4	100 N < B ₂ < 500 N	800 N < B ₁	36	100 N < B ₂ < 400 N	800 N < B ₁	60	100 N < B ₂ < 300 N	800 N < B ₁
5	100 N < B ₂ < 500 N	900 N < B ₁	37	100 N < B ₂ < 400 N	900 N < B ₁	61	100 N < B ₂ < 300 N	900 N < B ₁
6	100 N < B ₂ < 500 N	1000 N < B ₁	38	100 N < B ₂ < 400 N	1000 N < B ₁	62	100 N < B ₂ < 300 N	1000 N < B ₁
7	100 N < B ₂ < 500 N	1500 N < B ₁	39	100 N < B ₂ < 400 N	1500 N < B ₁	63	100 N < B ₂ < 300 N	1500 N < B ₁
8	100 N < B ₂ < 500 N	2000 N < B ₁	40	100 N < B ₂ < 400 N	2000 N < B ₁	64	100 N < B ₂ < 300 N	2000 N < B ₁
9	200 N < B ₂ < 500 N	500 N < B ₁	41	200 N < B ₂ < 400 N	500 N < B ₁	65	200 N < B ₂ < 300 N	500 N < B ₁
10	200 N < B ₂ < 500 N	600 N < B ₁	42	200 N < B ₂ < 400 N	600 N < B ₁	66	200 N < B ₂ < 300 N	600 N < B ₁
11	200 N < B ₂ < 500 N	700 N < B ₁	43	200 N < B ₂ < 400 N	700 N < B ₁	67	200 N < B ₂ < 300 N	700 N < B ₁
12	200 N < B ₂ < 500 N	800 N < B ₁	44	200 N < B ₂ < 400 N	800 N < B ₁	68	200 N < B ₂ < 300 N	800 N < B ₁
13	200 N < B ₂ < 500 N	900 N < B ₁	45	200 N < B ₂ < 400 N	900 N < B ₁	69	200 N < B ₂ < 300 N	900 N < B ₁
14	200 N < B ₂ < 500 N	1000 N < B ₁	46	200 N < B ₂ < 400 N	1000 N < B ₁	70	200 N < B ₂ < 300 N	1000 N < B ₁
15	200 N < B ₂ < 500 N	1500 N < B ₁	47	200 N < B ₂ < 400 N	1500 N < B ₁	71	200 N < B ₂ < 300 N	1500 N < B ₁
16	200 N < B ₂ < 500 N	2000 N < B ₁	48	200 N < B ₂ < 400 N	2000 N < B ₁	72	200 N < B ₂ < 300 N	2000 N < B ₁
17	300 N < B ₂ < 500 N	500 N < B ₁	49	300 N < B ₂ < 400 N	500 N < B ₁			
18	300 N < B ₂ < 500 N	600 N < B ₁	50	300 N < B ₂ < 400 N	600 N < B ₁			
19	300 N < B ₂ < 500 N	700 N < B ₁	51	300 N < B ₂ < 400 N	700 N < B ₁			
20	300 N < B ₂ < 500 N	800 N < B ₁	52	300 N < B ₂ < 400 N	800 N < B ₁			
21	300 N < B ₂ < 500 N	900 N < B ₁	53	300 N < B ₂ < 400 N	900 N < B ₁			
22	300 N < B ₂ < 500 N	1000 N < B ₁	54	300 N < B ₂ < 400 N	1000 N < B ₁			
23	300 N < B ₂ < 500 N	1500 N < B ₁	55	300 N < B ₂ < 400 N	1500 N < B ₁			
24	300 N < B ₂ < 500 N	2000 N < B ₁	56	300 N < B ₂ < 400 N	2000 N < B ₁			
25	400 N < B ₂ < 500 N	500 N < B ₁						
26	400 N < B ₂ < 500 N	600 N < B ₁						
27	400 N < B ₂ < 500 N	700 N < B ₁						
28	400 N < B ₂ < 500 N	800 N < B ₁						
29	400 N < B ₂ < 500 N	900 N < B ₁						
30	400 N < B ₂ < 500 N	1000 N < B ₁						
31	400 N < B ₂ < 500 N	1500 N < B ₁						
32	400 N < B ₂ < 500 N	2000 N < B ₁						

[0259]

[0260] 추가로 바람직한 양태 C73 내지 C96은 이하 표에 요약된다:

C	B ₂	B ₁	C	B ₂	B ₁	C	B ₂	B ₁
73	320 N < B ₂ < 420 N	500 N < B ₁	81	330 N < B ₂ < 420 N	500 N < B ₁	89	340 N < B ₂ < 420 N	500 N < B ₁
74	320 N < B ₂ < 420 N	600 N < B ₁	82	330 N < B ₂ < 420 N	600 N < B ₁	90	340 N < B ₂ < 420 N	600 N < B ₁
75	320 N < B ₂ < 420 N	700 N < B ₁	83	330 N < B ₂ < 420 N	700 N < B ₁	91	340 N < B ₂ < 420 N	700 N < B ₁
76	320 N < B ₂ < 420 N	800 N < B ₁	84	330 N < B ₂ < 420 N	800 N < B ₁	92	340 N < B ₂ < 420 N	800 N < B ₁
77	320 N < B ₂ < 420 N	900 N < B ₁	85	330 N < B ₂ < 420 N	900 N < B ₁	93	340 N < B ₂ < 420 N	900 N < B ₁
78	320 N < B ₂ < 420 N	1000 N < B ₁	86	330 N < B ₂ < 420 N	1000 N < B ₁	94	340 N < B ₂ < 420 N	1000 N < B ₁
79	320 N < B ₂ < 420 N	1500 N < B ₁	87	330 N < B ₂ < 420 N	1500 N < B ₁	95	340 N < B ₂ < 420 N	1500 N < B ₁
80	320 N < B ₂ < 420 N	2000 N < B ₁	88	330 N < B ₂ < 420 N	2000 N < B ₁	96	340 N < B ₂ < 420 N	2000 N < B ₁

[0261]

[0262] 성질 B₂ < B₁에 기인하여, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 바람직하게는 이방성 기계적 성질을 갖고, 즉 이의 연장 방향(E₁) 중의 적어도 다른 하나와 관련한 이의 기계적 강도와 비교하여 이의 연장 방향(E₂) 중의 적어도 하나와 관련하여 기계적으로 약화된다. 바람직한 양태에서, 기계적 약화의 품질은 약제학적 투여형이 연장 방향 E₂에서 충분한 양의 힘을 발휘함으로써 파열될 수 있지만 이렇게 수득된 단편은 임의의(각각 및 모두) 이들의 연장 방향에서 실질적으로 내파단성이다, 즉, 임의의 (각각 및 모두) 이들의 연장 방향에서 동일량의 힘을 발휘함으로써 추가로 파쇄될 수 없을 정도이다. 바람직하게는, 상기한 양의 힘은 400N, 500N, 600N, 700N, 800N, 900N, 1000N, 1100N, 1200N, 1300N, 1400N 또는 1500N이다. 결과적으로, 본 양태에 따라서, 약제학적 투여형은 연장 방향 E₂에서, 일단 충분한 양의 힘을 발휘함으로써 파쇄될 수 있지만, 발휘된 힘이 증가되지 않는 한, 더 이상 파쇄되지 않을 수 있다. 바람직하게는, 약제학적 투여형이 일단 파쇄될 경우 수득된 단편의 수는 제한되고, 바람직하게는 실질적으로 동일하거나 상이한 크기 및/또는 중량의 바람직하게는 단지 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 단편이 수득된다.

[0263] 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 표면(S)[mm²] 대 중량(W)[mg] 비 S/W는 0.50mm²/mg 이상이다. 바람직하게는, S/W는 0.51mm²/mg 이상, 0.52mm²/mg 이상, 0.53mm²/mg 이상, 0.54mm²/mg 이상 또는 0.55mm²/mg 이상; 보다 바람직하게는 0.56mm²/mg 이상, 0.57mm²/mg 이상, 0.58mm²/mg 이상, 0.59mm²/mg 이상 또는 0.60mm²/mg 이상; 보다 더 바람직하게는 0.61mm²/mg 이상, 0.62mm²/mg 이상, 0.63mm²/mg 이상, 0.64mm²/mg 이상 또는 0.65mm²/mg 이상; 훨씬 더 바람직하게는 0.66mm²/mg 이상, 0.67mm²/mg 이상, 0.68mm²/mg 이상, 0.69mm²/mg 이상 또는 0.70mm²/mg 이상; 가장 바람직하게는 0.705mm²/mg 이상, 0.710mm²/mg 이상, 0.715mm²/mg 이상, 0.720mm²/mg 이상, 0.725mm²/mg 이상, 0.730mm²/mg 이상, 0.735mm²/mg 이상, 0.740mm²/mg 이상, 0.745mm²/mg 이상 또는 0.750mm²/mg 이상; 특히 0.755mm²/mg 이상, 0.760mm²/mg 이상, 0.765mm²/mg 이상, 0.770mm²/mg 이상, 0.775mm²/mg 이상, 0.780mm²/mg 이상, 0.785mm²/mg 이상, 0.790mm²/mg 이상, 0.795mm²/mg 이상 또는 0.80mm²/mg 이상이다.

[0264] 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 다음 식에 의해 정의되는 총 표면(S)을 갖는다.

[0265]
$$S \geq A \cdot W^{2/3}$$

[0266] 상기 식에서,

[0267] A는 4.5 이상이다, 즉 S는 $4.5 \cdot W^{2/3}$ 이상이다.

[0268] 예를 들어, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형이 총 중량 623mg을 가질 경우, 이의 총 표면 S는 바람직하게는 $328\text{mm}^2 (4.5 \cdot 623^{2/3})$ 이상이고, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형이 총 중량 983mg을 가질 경우, 이의 총 표면 S는 바람직하게는 $445\text{mm}^2 (4.5 \cdot 983^{2/3})$ 이상이다.

[0269] 약제학적 투여형의 총 표면을 측정하는 방법은 당업자에게 공지되었다. 예를 들어, 총 표면은 단순한 기하학적 고려사항에 기초하는 약제학적 투여형의 3차원 연장으로부터 계산된다(참조: 예를 들면 Eudragit® Application

Guidelines, 10th edition, 07/2007, Rohm GmbH, Darmstadt).

[0270] 예를 들어, 도 11에 도시된 통상의 정제의 기하학은 2개의 구형 캡(54a) 및 (54b) 사이에 위치된 실린더형 소자(53)에 의해 기술될 수 있다. 용적 V(53), V(54a) 및 V(54b) 뿐만 아니라 표면 S(53), S(54a) 및 S(54b)는 다음 화학식에 따라 계산될 수 있다:

$$\begin{aligned} V(53) &= \pi r_2^2 h_2 & V(54a) = V(54b) &= \frac{1}{6} \pi h_1 (3r_2^2 + h_1^2) & V_i &= V(53) + V(54a) + V(54b) \\ S(53) &= 2 \pi r_2 h_2 & S(54a) = S(54b) &= 2 \pi r_1 h_1 & S_i &= S(53) + S(54a) + S(54b) \end{aligned}$$

[0271]

[0272] 근접하게, 약제학적 투여형은 또한 정신적으로 적합한 크기의 다수의 동일한 입방체 용적 원소(복셀)로 분할될 수 있고, 총 표면은 표면에 위치된 제곱 면적 원소(픽셀)를 계수함으로써 측정될 수 있다. 이 근사치는 도 12에 추가로 예시되고, 여기서 도 8b에 따르는 약제학적 투여형은 다수의 복셀(55)로 분할된다.

[0273] 바람직하게는, 약제학적 투여형의 총 표면을 측정할 경우, 약리학적 활성 화합물(A) 및 증합체 및 약제학적 부형제를 포함하는 투여형의 모든 기타 성분의 초미립자 구조, 예를 들어, 이들의 다공성은 고려되지 않는다. 명세서의 목적상, 약제학적 투여형의 "표면"이라는 용어는 바람직하게는 거시적 표면(외부 치수, 실루엣)을 의미한다. 즉, 약제학적 투여형의 표면을 측정할 목적으로, 표면 구조는 바람직하게는 완전히 평활한 것으로 간주된다.

[0274] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 바람직한 양태에서, A는 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9 또는 6.0; 더욱 바람직하게는 6.05, 6.1, 6.15, 6.2, 6.25, 6.3, 6.35, 6.4, 6.45, 6.5, 6.55, 6.6, 6.65, 6.7, 6.75, 6.8, 6.85, 6.9, 6.95, 7.0, 7.05, 7.1, 7.15, 7.2, 7.25, 7.3, 7.35, 7.4, 7.45 또는 7.5이다.

[0275] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 또 다른 바람직한 양태에서, A는 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9 또는 9.0; 더욱 바람직하게는 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 10.1, 10.2, 10.3, 10.4 또는 10.5; 가장 바람직하게는 10.6, 10.7, 10.8, 10.9, 11.0, 11.1, 11.2, 11.3, 11.4, 11.5, 11.6, 11.7, 11.8, 11.9 또는 12.0; 특히 12.1, 12.2, 12.3, 12.4, 12.5, 12.6, 12.7, 12.8, 12.9, 13.0, 13.1, 13.2, 13.3, 13.4 또는 13.5이다.

[0276] 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 총 표면 S는 다음 요건을 만족시킨다.

$$B \cdot W^{\frac{2}{3}} \geq S \geq A \cdot W^{\frac{2}{3}}$$

[0277]

[0278] 상기 식에서,

[0279] A 및 W는 상기 정의한 바와 같고,

[0280] B는 20 이하, 더욱 바람직하게는 19 이하, 더욱 더 바람직하게는 18 이하, 훨씬 더 바람직하게는 17 이하, 가장 바람직하게는 16 이하, 특히 15 이하이다.

[0281] 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 총 표면 S는 50mm^2 이상, 75mm^2 이상, 100mm^2 이상, 125mm^2 이상, 150mm^2 이상, 175mm^2 이상 또는 200mm^2 이상; 더욱 바람직하게는 225mm^2 이상, 250mm^2 이상, 275mm^2 이상, 300mm^2 이상, 325mm^2 이상, 350mm^2 이상, 375mm^2 이상 또는 400mm^2 이상; 보다 더 바람직하게는 425mm^2 이상, 450mm^2 이상, 475mm^2 이상, 500mm^2 이상, 525mm^2 이상; 550mm^2 이상, 575mm^2 이상 또는 600mm^2 이상; 훨씬 더 바람직하게는 625mm^2 이상, 650mm^2 이상, 675mm^2 이상, 700mm^2 이상, 725mm^2 이상, 750mm^2 이상, 775mm^2 이상 또는 800mm^2 이상; 가장 바람직하게는 825mm^2 이상, 850mm^2 이상, 875mm^2 이상, 900mm^2 이상, 925mm^2 이상, 950mm^2 이상, 975mm^2 이상 또는 1000mm^2 이상; 특히 1025mm^2 이상, 1050mm^2 이상, 1075mm^2 이상, 1100mm^2 이상, 1125mm^2 이상, 1150mm^2 이상, 1175mm^2 이상 또는 1200mm^2 이상이다.

[0282] 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 총 표면 S는 1500mm^2 이하, 보다 바람직하게는 1400mm^2

이하, 보다 더 바람직하게는 1300mm^2 이하, 훨씬 더 바람직하게는 1200mm^2 이하, 가장 바람직하게는 1100mm^2 이하, 특히 1000mm^2 이하이다.

[0283] 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 소위 H-플런저에 의해 제조되고, 특히 성형된다. 이러한 H-플런저에 의해 수득가능한 투여형의 실루엣은 도 10에 개략적으로 도시된다. 적합한 크기 및 형상의 H-플런저는 시판된다. 통상적으로, 소정의 H-플런저에 의해 수득가능한 투여형의 용적 및 표면은 일반적으로 H-플런저의 제조업자에 의해 제공된 화학식으로 계산될 수 있다.

[0284] 예를 들어, 독일의 뢰터 게엠베하(Notter GmbH)는 $94.3 + 171.6 h[\text{mm}^3]$ 의 용적 및 $382 + 52.3 h[\text{mm}^2]$ 의 표면을 형성하는 H-플런저를 제공하고, 여기서 h는 투여형의 높이(도 10에서, 거리 b_2 에 상응한다)이다. 따라서, 예를 들어, 이러한 H-플런저를 사용하여 총 밀도가 $1.000\text{mg}/\text{mm}^3$ 인 압축 조성물 650mg을 성형할 경우, $h = (650 - 94.3)/171.6 = 3.24\text{mm}$ 를 갖는 투여형이 수득된다. 따라서, 상기한 투여형의 표면은 $382 + 52.3 \cdot 3.24 = 551\text{mm}^2$ 이다. A가 4.5일 경우, $551\text{mm}^2 \geq 4.5 \cdot 650^{2/3} (= 337.6\text{mm}^2)$ 의 요건이 충족된다. A가 약 7.3일 경우, $551\text{mm}^2 \geq 7.3 \cdot 650^{2/3} (= 547\text{mm}^2)$ 의 요건도 또한 충족되지만, A가 7.4일 경우, $551\text{mm}^2 \geq 7.4 \cdot 650^{2/3} (= 555\text{mm}^2)$ 의 요건은 충족되지 않는다.

[0285] 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 50mg 이상, 75mg 이상, 100mg 이상, 125mg 이상 또는 150mg 이상; 보다 바람직하게는 175mg 이상, 200mg 이상, 225mg 이상, 250mg 이상 또는 275mg 이상; 더욱 더 바람직하게는 300mg 이상, 325mg 이상, 350mg 이상, 375mg 이상 또는 400mg 이상; 훨씬 더 바람직하게는 425mg 이상, 450mg 이상, 475mg 이상, 500mg 이상 또는 525mg 이상; 가장 바람직하게는 550mg 이상, 575mg 이상, 600mg 이상, 625mg 이상 또는 650mg 이상; 특히 675mg 이상, 700mg 이상, 725mg 이상, 750mg 이상 또는 775mg 이상의 총 중량 W를 갖는다. 바람직하게는, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 총 중량은 0.01 내지 1.5g, 더욱 바람직하게는 0.05 내지 1.2g, 더욱 더 바람직하게는 0.1 내지 1.0g, 가장 바람직하게는 0.2 내지 0.9g, 특히 0.25 내지 0.8g의 범위 내이다.

[0286] 약제학적 투여형의 파단강도가 특정의 연장 방향에서 측정되면, 상기한 연장 방향에서의 이의 인장 강도는 투여형의 외부 형상을 고려하여 계산될 수 있다. 예를 들어, 통상의 정제의 인장 강도는 다음 방정식에 따라 계산될 수 있다:

[0287] $TS = 2 \times P / \pi \times D \times t$

[0288] 상기 방정식에서,

[0289] TS는 인장 강도($\text{N} \cdot \text{cm}^{-2}$, MPa)이고,

[0290] P는 정제의 파단강도(N)이고,

[0291] D는 정제 직경(cm)이고,

[0292] t는 정제 두께(cm)이다.

[0293] 당업자들은 투여형의 외부 형상을 변형시킬 경우, 상기 화학식을 어떻게 변형시키는지를 안다. 이와 관련하여, 문헌[참조: JT. Fell et al., J Pharm Sci. 1970, 59, 688-691; M. P. Summers et al., J Pharm Sci., 1977, 66, 1172-1175; and P.N. Davies et al., Eur J Pharm Biopharm. 2007, 67(1), 268-76]을 언급할 수 있다.

[0294] 바람직하게는, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 바람직하게는 적어도 연장 방향 E_1 에서 $2.5\text{N}/\text{cm}^2$ 이상, $3.0\text{N}/\text{cm}^2$ 이상, $3.5\text{N}/\text{cm}^2$ 이상, $4.0\text{N}/\text{cm}^2$ 이상, $4.5\text{N}/\text{cm}^2$ 이상, $5.0\text{N}/\text{cm}^2$ 이상, $6.0\text{N}/\text{cm}^2$ 이상, $7.5\text{N}/\text{cm}^2$ 이상, $10.0\text{N}/\text{cm}^2$ 이상, $12.5\text{N}/\text{cm}^2$ 이상 또는 $15.0\text{N}/\text{cm}^2$ 이상; 보다 바람직하게는 $17.5\text{N}/\text{cm}^2$ 이상, $20.0\text{N}/\text{cm}^2$ 이상, $22.5\text{N}/\text{cm}^2$ 이상 또는 $25.0\text{N}/\text{cm}^2$ 이상; 보다 더 바람직하게는 $27.5\text{N}/\text{cm}^2$ 이상, $30.0\text{N}/\text{cm}^2$ 이상, $32.5\text{N}/\text{cm}^2$ 이상 또는 $35.0\text{N}/\text{cm}^2$ 이상; 훨씬 더 바람직하게는 $37.5\text{N}/\text{cm}^2$ 이상, $40.0\text{N}/\text{cm}^2$ 이상, $42.5\text{N}/\text{cm}^2$ 이상 또는 $45.0\text{N}/\text{cm}^2$ 이상; 가장 바람직하게는 $47.5\text{N}/\text{cm}^2$ 이상, $50.0\text{N}/\text{cm}^2$ 이상, $52.5\text{N}/\text{cm}^2$ 이상 또는 $55.0\text{N}/\text{cm}^2$ 이상; 특히

57.5N/cm^2 이상, 60.0N/cm^2 이상, 62.5N/cm^2 이상 또는 65.0N/cm^2 이상의 인장 강도를 갖는다.

- [0295] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 바람직하게는 높은 내충격 강도를 나타낸다.
- [0296] 예를 들어, 약제학적 투여형의 낙하(falling) 내충격 강도는 바람직하게는 약 0%이다. 낙하 내충격 강도는 정제가 50cm의 높이에서 스테인레스 강판 위에 낙하될 경우 수득된 파손 비율이고, $\{(\text{깨진 정제})/(\text{시험된 정제})\} \times 100(\%)$ 로 정의된다.
- [0297] 바람직하게는, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 충격 강도는 해머로 분쇄할 수 없을 정도로 충분히 높다. 바람직하게는, 500g의 중량을 갖는 해머에 의해 4개의 수동 해머 충격을 인가할 경우, 약제학적 투여형은 분쇄할 수 없다. 바람직한 양태에서, 약제학적 투여형은 주위 온도에서 이 충격 강도를 나타낼 뿐만 아니라 $+4^{\circ}\text{C}$ 이하(냉장고), 보다 바람직하게는 -33°C 이하(초저온 냉동고), 가장 바람직하게는 -77°C 이하(드라이 아이스), 특히 -190°C 이하(액체 질소)에서도 이 충격 강도를 나타낸다.
- [0298] 바람직하게는, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 적어도 하나의 연장 방향에서, 바람직하게는 연장 방향 E_1 에서 75N 이상, 보다 바람직하게는 100N 이상, 보다 더 바람직하게는 125N 이상, 훨씬 더 바람직하게는 140N 이상, 가장 바람직하게는 150N 이상, 특히 160N 이상의 내절단성을 나타낸다. 바람직하게는, 절단 시험은 DIN EN ISO 604에 따라, 바람직하게는 30mm/분의 시험 속도에서 두께 0.30mm의 범용 유리 세정 블레이드(cleaning blade)로 수행한다.
- [0299] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 취약성은, 예를 들어, Pharmatest PTF-E 장치(Hainburg, Germany)에 이어, 예를 들어, 유럽 약전(the European Pharmacopeia)(Ph. Eur.) 명세서에 의해 측정할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 취약성은 0.50% 이하, 더욱 바람직하게는 0.40% 이하, 더욱 더 바람직하게는 0.30% 이하, 훨씬 더 바람직하게는 0.20% 이하, 가장 바람직하게는 0.10% 이하, 특히 0.05% 이하이다.
- [0300] 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 0.80g/cm^3 이상 또는 0.85g/cm^3 이상, 보다 바람직하게는 0.90g/cm^3 이상 또는 0.95g/cm^3 이상, 보다 더 바람직하게는 1.00g/cm^3 이상, 1.05g/cm^3 이상 또는 1.10g/cm^3 이상, 가장 바람직하게는 0.80 내지 1.35g/cm^3 의 범위내, 특히 0.95 내지 1.25g/cm^3 의 범위내의 총 밀도를 갖는다.
- [0301] 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 $1.00 \pm 0.30\text{g/cm}^3$, 더욱 바람직하게는 $1.00 \pm 0.25\text{g/cm}^3$, 더욱 더 바람직하게는 $1.00 \pm 0.20\text{g/cm}^3$, 훨씬 더 바람직하게는 $1.00 \pm 0.15\text{g/cm}^3$, 가장 바람직하게는 $1.00 \pm 0.10\text{g/cm}^3$, 특히 $1.00 \pm 0.05\text{g/cm}^3$ 의 범위의 총 밀도를 갖는다. 또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 $1.10 \pm 0.30\text{g/cm}^3$, 더욱 바람직하게는 $1.10 \pm 0.25\text{g/cm}^3$, 더욱 더 바람직하게는 $1.10 \pm 0.20\text{g/cm}^3$, 훨씬 더 바람직하게는 $1.10 \pm 0.15\text{g/cm}^3$, 가장 바람직하게는 $1.10 \pm 0.10\text{g/cm}^3$, 특히 $1.10 \pm 0.05\text{g/cm}^3$ 의 범위 내의 총 밀도를 갖는다. 또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 $1.20 \pm 0.30\text{g/cm}^3$, 더욱 바람직하게는 $1.20 \pm 0.25\text{g/cm}^3$, 더욱 더 바람직하게는 $1.20 \pm 0.20\text{g/cm}^3$, 훨씬 더 바람직하게는 $1.20 \pm 0.15\text{g/cm}^3$, 가장 바람직하게는 $1.20 \pm 0.10\text{g/cm}^3$, 특히 $1.20 \pm 0.05\text{g/cm}^3$ 의 범위내의 총 밀도를 갖는다. 바람직하게는, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 총 밀도는 $1.00 \pm 0.02\text{g/cm}^3$, $1.02 \pm 0.02\text{g/cm}^3$, $1.04 \pm 0.02\text{g/cm}^3$, $1.06 \pm 0.02\text{g/cm}^3$, $1.08 \pm 0.02\text{g/cm}^3$, $1.10 \pm 0.02\text{g/cm}^3$, $1.12 \pm 0.02\text{g/cm}^3$, $1.14 \pm 0.02\text{g/cm}^3$, $1.16 \pm 0.02\text{g/cm}^3$, $1.18 \pm 0.02\text{g/cm}^3$, $1.20 \pm 0.02\text{g/cm}^3$, $1.22 \pm 0.02\text{g/cm}^3$, $1.24 \pm 0.02\text{g/cm}^3$, $1.26 \pm 0.02\text{g/cm}^3$, $1.28 \pm 0.02\text{g/cm}^3$, $1.30 \pm 0.02\text{g/cm}^3$, $1.32 \pm 0.02\text{g/cm}^3$, $1.34 \pm 0.02\text{g/cm}^3$, $1.36 \pm 0.02\text{g/cm}^3$, $1.38 \pm 0.02\text{g/cm}^3$ 또는 $1.40 \pm 0.02\text{g/cm}^3$ 이다.
- [0302] 바람직하게는, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 비교적 균질한 밀도 분포도를 특징으로 한다. 바람직하게는, 각각 1.0mm^3 의 용적을 갖는 약제학적 투여형의 두 단편의 밀도는 서로 $\pm 10\%$ 이하, 더욱 바람직하게는 $\pm 7.5\%$ 이하, 더욱 더 바람직하게는 $\pm 5.0\%$ 이하, 가장 바람직하게는 $\pm 2.5\%$ 이하, 특히 $\pm 1.0\%$ 이하로 편차가 생긴다. 약제학적 투여형이 필름 피복될 경우, 각각 1.0mm^3 의 용적을 갖는 약제학적 투여형의 상기한 두 단편은

바람직하게는 코어의 단편이다, 즉 임의의 피복 재료를 함유하지 않는다.

- [0303] 바람직한 양태에서, 또한 본 발명에 따르는 투여형을 제조하기 위해 기타 열성형 방법, 예를 들어, 승온에서의 압축 성형이 사용될 수 있지만, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 바람직하게는 압출에 의해 열성형된다.
- [0304] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 명세서의 목적상, 또한 "성분(A)"로서 칭명되기도 하는 약리학적 활성 화합물(A)을 함유한다.
- [0305] 바람직한 약리학적 활성 화합물(A)은 약제학적 활성 성분 및 본 발명의 제1 및 제2 국면과 관련하여 남용 가능한 약제학적 활성 성분으로서 이미 언급되었다.
- [0306] 바람직한 양태에서, 주위 조건하에, 성분(A)의 순수에서의 용해도는 1.0g/L 이상, 보다 바람직하게는 5.0g/L 이상, 보다 더 바람직하게는 10g/L 이상, 훨씬 더 바람직하게는 25g/L 이상, 가장 바람직하게는 50g/L 이상, 특히 100g/L 이상이다.
- [0307] 또 다른 바람직한 양태에서, 주위 조건하에, 성분(A)의 순수에서의 용해도는 1.0g/L 이하, 더욱 바람직하게는 0.5g/L 이하, 더욱 더 바람직하게는 0.1g/L 이하, 훨씬 더 바람직하게는 0.05g/L 이하, 가장 바람직하게는 0.01g/L 이하, 특히 0.005g/L 이하이다.
- [0308] 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 약제학적 유효량의 약리학적 활성 화합물(A)을 함유하고, 이는 약제학적 투여형의 약제학적 제제로서의 용도를 정당화하고 이의 활성의 원인이다. 원칙적으로 본 발명에 따르는 약제학적 투여형에서 고려될 수 있는 약리학적 활성 화합물(A)은 임의의 공지된 약제학적 물질이고, 여기서 이들 물질은 본 발명에 따르는 약제학적 투여형에 그 자체로, 이의 유도체 형태로, 특히, 에스테르 또는 에테르로, 또는 각각의 경우 상응하는 생리학적으로 허용되는 화합물 형태로, 특히 상응하는 이의 염 또는 용매화물 형태로, 라세미체로서 또는 하나 이상의 입체이성체(에난티오머 또는 디아스테레오머) 중의 풍부한 형태로 존재할 수 있다.
- [0309] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 단일 약제학적 투여형에서 다수의 약리학적 활성 화합물(A)의 투여에 적합하다. 바람직하게는, 약제학적 투여형은 오직 하나의 특정한 약리학적 활성 화합물(A)을 함유한다.
- [0310] 약리학적 활성 화합물(A)의 양은, 약제학적 투여형의 총량을 기준으로 하여, 바람직하게는 0.01 내지 95중량%, 보다 바람직하게는 0.5 내지 80중량%, 보다 더 바람직하게는 1.0 내지 70중량%, 가장 바람직하게는 5.0 내지 60중량%, 특히 10 내지 50중량% 범위 내이다. 바람직한 양태에서, 이는 20중량% 이상이다.
- [0311] 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 항정신성 작용 물질을 약리학적 활성 화합물(A)로서 함유한다.
- [0312] 당업자는 물질이 항정신성 작용을 갖는다는 것을 안다. 심리학적 과정에 영향을 미치는 물질은 공통적으로 항정신성 작용을 갖는다. 즉, 이들은 심리학적 기능에서 구체적으로 작용한다. 따라서, 항정신성 작용을 갖는 물질은 기분을 상승시키거나 하강시켜 기분에 영향을 미칠 수 있다. 명세서의 목적상, 항정신성 작용을 갖는 물질은 특히 오피오이드, 흥분제, 진정제(바르비투레이트 및 벤조디아제핀) 및 기타 최면제를 포함한다. 항정신성 작용을 갖는 물질은, 바람직하게는, 특히 부적합하게 투여될 때(특히 남용의 목적을 갖고) 남용자에게 목적하는 효과, 즉 "흥분" 또는 "쾌감"을 제공하는 적합한 경구 투여와 비교하여 활성 화합물 수준을 가속적으로 증가시키는 물질을 포함한다. 이러한 흥분은 또한, 분말화된 약제학적 투여형이 비내 투여될 때, 즉 코로 흡입시 수득된다. 항정신성 작용을 갖는 물질은 바람직하게는 (적절한 투여량 및 약제학적 투여형으로 및 적합하게 투여될 경우) 이들이 기본적으로 남용되도록 적합화되는 방식으로 인간 정신 활성 및/또는 감각 인식에 영향을 미치는 물질이다.
- [0313] 특히, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 바람직하게는 오피오이드[A07DA, N01AH, N02A, R05DA, R05FA,], 바르비투레이트[N01AF, N01AG, N03AA], 벤조디아제핀 유도체[N03AE], 아편제 중독 치료제[N07BC], 항불안제[N05B], 최면제 및 진정제[N05C], 정신자극제, 주의 결핍/과활성 장애(ADHD)의 치료제 및 기억증강제[N06B], 항구토제[A04A], 다이어트 제품을 제외한 항비만제[A03A], 중추 작용 근육 이완제[M03B] 및 해독제[V03AB]로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항정신성 작용 물질을 함유한다. 여기서 꺾쇠괄호에 기술된 약어는 약제학적 물질을 분류하기 위해 WHO에 의해 사용되는 ATC Index("Gelbe Liste")[바람직한 버전: 2007년 또는 2008년]에 상응한다.
- [0314] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 바람직하게는 오피오이드, 바닐로이드 수용체 조절제, 세로토닌/노르에피네프린/도파민 조절제, GABA 조절제, NMDA 길항제, 이온 채널 차단제/조절제, 칸나비노이드 및 기타 NSAIDS로

이루어진 그룹으로부터 선택된 항정신성 작용 물질을 함유한다.

[0315] 하기의 아편제, 오피오이드, 진정제 또는 다른 최면제는 항정신성 작용을 갖는, 즉 남용 가능성을 갖고, 따라서 바람직하게는 본 발명에 따르는 약제학적 투여형에 함유되는 물질이다: 알펜타닐, 알로바르비탈, 알릴프로딘, 알파프로딘, 알프라졸람, 암페프라몬, 암페타민, 암페타미닐, 아모바르비탈, 아닐레리딘, 아포코데인, 악소마돌, 바르비탈, 베미돈, 벤질모르핀, 베지트라미드, 브로마제팜, 브로티졸람, 부프레노르핀, 부토바르비탈, 부토르파놀, 카마제팜, 카펜타닐, 케친/D-노르슈도에페드린, 클로르디아제폭사이드, 클로바잠, 클로페다놀, 클로나제팜, 클로니타젠, 클로라제페이트, 클로티아제팜, 클록사졸람, 코카인, 코데인, 사이클로바르비탈, 사이클로르판, 시프레노르핀, 텔로라제팜, 데소모르핀, 텍스트로모르아미드, 텍스트로프로폭시펜, 데조신, 디암프로마이드, 디아모르폰, 디아제팜, 디하이드로코데인, 디하이드로모르핀, 디하이드로모르폰, 디메녹사돌, 디메페타돌, 디메틸티암부텐, 디옥사페틸부티레이트, 디피파논, 드로나비놀, 엡타조신, 에스타졸람, 에토헤타진, 에틸메틸티암부텐, 에틸 로플라제페이트, 에틸모르핀, 에토니타젠, 에토르핀, 펜캄파민, 페네틸린, 펜피프라미드, 펜프로포텍스, 펜타닐, 플루디아제팜, 플루니트라제팜, 플루라제팜, 할라제팜, 할록사졸람, 헤로인, 하이드로코돈, 하이드로모르폰, 하이드록시페티딘, 이소메타돈, 하이드록시메틸모르핀, 케타졸람, 케토베미돈, 레바세틸메타돌(LAAM), 레보메타돈, 레보르파놀, 레보펜아실모르판, 레복세마신, 리스텍삼페타민 디메실레이트, 로펜타닐, 로프라졸람, 로라제팜, 로르메타제팜, 마진돌, 메다제팜, 메페노텍스, 메페리딘, 메프로바메이트, 메타폰, 맵타지놀, 메타조신, 메틸모르핀, 메트암페타민, 메타돈, 메타쿠알렌, 3-메틸펜타닐, 4-메틸펜타닐, 메틸페니데이트, 메틸페노바르비탈, 메티프릴론, 메토폰, 미다졸람, 모다피닐, 모르핀, 미로핀, 나빌론, 날부펜, 날로르핀, 나르세인, 니코모르핀, 니메타제팜, 니트라제팜, 노르다제팜, 노르레보르파놀, 노르메타돈, 노르모르핀, 노르피파논, 오피움, 옥사제팜, 옥사졸람, 옥시코돈, 옥시모르폰, 파파버 숨니페륨, 파파버에툼, 페르놀린, 펜타조신, 펜토바르비탈, 페티딘, 페나독손, 페노모르판, 페나조신, 페노페리딘, 피미노딘, 풀코데인, 펜메트라진, 페노바르비탈, 펜테르민, 피나제팜, 피프라드롤, 피리트라미드, 프라제팜, 프로파돌, 프로헤타진, 프로메돌, 프로페리딘, 프로폭시펜, 레미펜타닐, 섹부타바르비탈, 세코바르비탈, 수펜타닐, 타펜타돌, 테마제팜, 테트라제팜, 티리딘(시스 및 트랜스), 트라마돌, 트리아졸람, 비닐비탈, N-(1-메틸-2-피페리디노에틸)-N-(2-프리딜)프로피온아미드, (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀, (1R,2R,4S)-2-(디메틸아미노)메틸-4-(p-플루오로벤질옥시)-1-(m-메톡시페닐)사이클로헥산을, (1R,2R)-3-(2-디메틸아미노메틸-사이클로헥실)페놀, (1S,2S)-3(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)페놀, (2R,3R)-1-디메틸아미노-3(3-메톡시-페닐)-2-메틸-펜탄-3-올, (1R,3R,6RS)-6-디메틸아미노메틸-1-(3-메톡시-페닐)-사이클로헥산-1,3-디올, 바람직하게는 라세미체로서의 3-(2-디메틸아미노메틸-1-하이드록시-사이클로헥실)페닐 2-(4-이소부틸-페닐)프로피오네이트, 3-(2-디메틸아미노-메틸-1-하이드록시-사이클로헥실)페닐 2-(6-메톡시-나프탈렌-2-일)프로피오네이트, 3-(2-디메틸아미노메틸-사이클로헥스-1-엔일)-페닐 2-(4-이소부틸-페닐)프로피오네이트, 3-(2-디메틸아미노메틸-사이클로헥스-1-엔일)-페닐 2-(6-메톡시-나프탈렌-2-일)프로피오네이트, (RR-SS)-2-아세트옥시-4-트리플루오로메틸-벤조산 3-(2-디메틸아미노-메틸-1-하이드록시-사이클로헥실)-페닐 에스테르, (RR-SS)-2-하이드록시-4-트리플루오로메틸-벤조산 3-(2-디메틸아미노메틸-1-하이드록시-사이클로헥실)-페닐 에스테르, (RR-SS)-4-클로로-2-하이드록시-벤조산 3-(2-디메틸아미노메틸-1-하이드록시-사이클로헥실)-페닐 에스테르, (RR-SS)-2-하이드록시-4-메틸-벤조산 3-(2-디메틸아미노메틸-1-하이드록시-사이클로헥실)-페닐 에스테르, (RR-SS)-2-하이드록시-4-메톡시-벤조산 3-(2-디메틸아미노메틸-1-하이드록시-사이클로헥실)-페닐-에스테르, (RR-SS)-2-하이드록시-5-니트로-벤조산 3-(2-디메틸아미노메틸-1-하이드록시-사이클로헥실)-페닐 에스테르, (RR-SS)-2',4'-디플루오로-3-하이드록시-비페닐-4-카복실산 3-(2-디메틸아미노메틸-1-하이드록시-사이클로헥실)-페닐 에스테르 및 상응하는 입체이성체 화합물, 각각 경우에 이들의 상응하는 유도체, 이들의 생리학적으로 허용되는 에난티오머, 입체이성체, 부분입체이성체 및 라세미체 및 에테르, 에스테르 또는 아미드와 같은 생리학적으로 허용되는 유도체, 및 각각의 경우에 이들의 생리학적으로 허용되는 화합물, 특히 이들의 염 및 용매화물, 예를 들면, 하이드로클로라이드.

[0316] 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 DPI-125, M6G (CE-04-410), ADL-5859, CR-665, NRP290 및 세바코일 디날부핀 에스테르로 이루어진 그룹으로부터 선택된 오피오이드를 함유한다.

[0317] 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 옥시모르폰, 하이드로모르폰 및 모르핀으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 약리학적 활성 화합물(A) 또는 다수의 약리학적 활성 화합물(A)을 함유한다.

[0318] 또 다른 바람직한 양태에서, 약리학적 활성 화합물(A)은 타펜타돌, 콕셀라돌 및 악소마돌로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0319] 설명 목적으로, 약리학적 활성 화합물(A)의 혈장 농축물로부터 측정될 수 있는 약물 동력학적 파라미터는 다음

과 같이 정의된다:

C _{max}	단일 투여 후 활성 성분의 최대 측정된 혈장 농도(≡평균 최대 혈장 수준(average peak plasma level))
t _{max}	C _{max} 에 도달할 때까지 활성 성분의 투여로부터의 시간 간격
t _{1/2}	반감기
AUC _{0-∞}	곡선 아래의 총 면적

[0320]

[0321]

[0322]

[0323]

[0324]

[0325]

[0326]

[0327]

상기 파라미터는 각각 모든 조사된 환자/시험 대상에 대한 개별적 값의 평균 값으로서 기술된다.

당업자는 활성 성분의 약물 동력학적 파라미터를 혈장 중의 활성 성분의 측정된 농도로부터 계산할 수 있는 방법을 안다. 이와 관련하여, 예를 들어, 문헌[참조: Willi Cawello (ed.) Parameters for Compartment-free Pharmacokinetics, Shaker Verlag Aachen (1999)]을 참조할 수 있다.

바람직한 양태에서, 바람직하게는 본 발명에 따르는 투여형의 경구 투여 후, 생체내 평균 최대 혈장 수준(C_{max})은 t_{max} 4.0±2.5h 후, 보다 바람직하게는 t_{max} 4.0±2.0h 후, 더욱 더 바람직하게는 t_{max} 4.0±1.5h 후, 가장 바람직하게는 t_{max} 4.0±1.0h 후, 특히 t_{max} 4.0±0.5h 후에 도달한다. 또 다른 바람직한 양태에서, 바람직하게는 본 발명에 따르는 투여형의 경구 투여 후, 생체내 평균 최대 혈장 수준(C_{max})은 평균 t_{max} 5.0±2.5h 후, 보다 바람직하게는 t_{max} 5.0±2.0h 후, 더욱 더 바람직하게는 t_{max} 5.0±1.5h 후, 가장 바람직하게는 t_{max} 5.0±1.0h 후, 특히 t_{max} 5.0±0.5h 후에 도달한다. 추가의 또 다른 바람직한 양태에서, 바람직하게는, 본 발명에 따르는 투여형의 경구 투여 후, 생체내 평균 최대 혈장 수준(C_{max})은 평균 t_{max} 6.0±2.5h 후, 보다 바람직하게는 t_{max} 6.0±2.0h 후, 더욱 더 바람직하게는 t_{max} 6.0±1.5h 후, 가장 바람직하게는 t_{max} 6.0±1.0h 후, 특히 t_{max} 6.0±0.5h 후에 도달한다.

바람직한 양태에서, 바람직하게는 본 발명에 따르는 투여형의 경구 투여 후 생체내 t_{1/2}의 평균 값은 4.3±2.5h, 더욱 바람직하게는 4.3±2.0 h, 더욱 더 바람직하게는 4.3±1.5h, 가장 바람직하게는 4.3±1.0h, 특히 4.3±0.5h이다. 또 다른 바람직한 양태에서, 바람직하게는 본 발명에 따르는 투여형의 생체내 경구 투여 후, 생체내 t_{1/2}의 평균 값은 바람직하게는 5.3±2.5h, 더욱 바람직하게는 5.3±2.0h, 더욱 더 바람직하게는 5.3±1.5h, 가장 바람직하게는 5.3±1.0h, 특히 5.3±0.5h이다. 추가의 또 다른 바람직한 양태에서, 바람직하게는 본 발명에 따르는 투여형의 경구 투여 후, 생체내 t_{1/2}의 평균 값은 바람직하게는 6.3±2.5h, 더욱 바람직하게는 6.3±2.0h, 더욱 더 바람직하게는 6.3±1.5h, 가장 바람직하게는 6.3±1.0h, 특히 6.3±0.5h이다.

바람직한 양태에서, 약리학적 활성 화합물(A)는 타펜타돌 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염이고, 바람직하게는 본 발명에 따르는 투여형의 경구 투여 후, 곡선 AUC_{0-∞}하의 총 면적에 대한 생체내 평균 값은 825 ± 600ng · h/mL, 더욱 바람직하게는 825 ± 500ng · h/mL, 더욱 더 바람직하게는 825 ± 400ng · h/mL, 훨씬 더 바람직하게는 825 ± 300ng · h/mL, 가장 바람직하게는 825 ± 200ng · h/mL, 특히 825 ± 100 ng · h/mL이다. 또 다른 바람직한 양태에서, 약리학적 활성 화합물(A)은 타펜타돌 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염이고, 바람직하게는 본 발명에 따르는 투여형의 경구 투여 후, 곡선 AUC_{0-∞}하의 총 면적에 대한 생체내 평균 값은 1100 ± 600ng · h/mL, 더욱 바람직하게는 1100 ± 500ng · h/mL, 더욱 더 바람직하게는 1100 ± 400ng · h/mL, 훨씬 더 바람직하게는 1100 ± 300ng · h/mL, 가장 바람직하게는 1100 ± 200ng · h/mL, 특히 1100 ± 100ng · h/mL이다.

바람직한 양태에서, 약리학적 활성 화합물(A)은 타펜타돌 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염이고, 바람직하게는 본 발명에 따르는 투여형의 경구 투여 후, 생체내 C_{max}의 평균 값은 63 ± 40ng/mL, 더욱 바람직하게는 63 ± 30ng/mL, 더욱 더 바람직하게는 63 ± 20ng/mL, 훨씬 더 바람직하게는 63 ± 15ng/mL, 가장 바람직하게는 63 ± 10ng/mL, 특히 63 ± 5ng/mL이다. 또 다른 바람직한 양태에서, 약리학적 활성 화합물(A)은 타펜타돌 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염이고, 바람직하게는 본 발명에 따르는 투여형의 경구 투여 후, 생체내 C_{max}의 평균 값은 89 ± 40ng/mL, 더욱 바람직하게는 89 ± 30ng/mL, 더욱 더 바람직하게는 89 ± 20ng/mL, 훨씬 더 바람직하게는 89 ± 15 ng/mL, 가장 바람직하게는 89 ± 10ng/mL, 특히 89 ± 5ng/mL이다.

특히 바람직한 양태에서, 약리학적 활성 화합물(A)은 타펜타돌 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염이고, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 타펜타돌 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염을 각각 200mg 및 250mg의 용량으

로 함유하는 제형과 생체등가이고, 다음과 같은 약물 동력학적 데이터를 특징으로 한다:

파라미터	용량 200 mg	용량 250 mg
AUC _{0-∞}	825 ng·h/mL	1096 ng·h/mL
C _{max}	62.5 ng/mL	89.3 ng/mL
t _{max}	5.00 h	5.00 h
t _{1/2}	5.2 h	5.4 h

[0328]

[0329]

당업자들은 생체등가를 달성하기 위해 무슨 요건이 충족되어야 하는지를 안다. 이와 관련하여, 예를 들어, 문헌[참조: "Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence", EMEA, London, 26 July 2001 (CPMP/EWP/QWP/1401/98); "Guidance for Industry - Bioavailability and Bioequivalence - Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations", FDA1 BP, Announced in the Federal Register: Volume 68, Number 53/March 19, 2003; and "Guidance for Industry - Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence", FDA, BP, January 2001]을 언급할 수 있다.

[0330]

일반적으로, 두 개의 의약품은 이들이 약제학적으로 등가이거나 약제학적 대안일 경우 및 동일 몰 투여량으로 투여 후 이들의 생체이용율이, 효능 및 안전성 모두에 대한 이들의 효과가 본질적으로 동일할 정도로 유사한 경우 생체등가이다. 바람직하게는, 통계적 데이터는 90% 신뢰 구간을 기준으로 하는 ANOVA를 사용하여 분석되어야 한다. 예를 들어, AUC-비와 관련하여, 상대적 생체이용율의 이러한 측정을 위한 90% 신뢰 구간은 0.80 내지 1.25의 허용 구간 내에 존재해야 하고, C_{max}-비와 관련하여, 상대적 생체이용율의 이러한 측정을 위한 90% 신뢰 구간은 0.80 내지 1.25의 허용 구간 내에 존재해야 한다.

[0331]

바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 1,1-(3-디메틸아미노-3-페닐펜타메틸렌)-6-플루오로-1,3,4,9-테트라-하이드로피라노[3,4-b]인돌, 특히 이의 헤미시트레이트, 1,1-[3-디메틸아미노-3-(2-티에닐)펜타메틸렌]-1,3,4,9-테트라하이드로피라노[3,4-b]인돌, 특히 이의 시트레이트 및 1,1-[3-디메틸아미노-3-(2-티에닐)펜타메틸렌]-1,3,4,9-테트라하이드로피라노[3,4-b]-6-플루오로-인돌, 특히 이의 헤미시트레이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 약리학적 활성 화합물(A) 또는 다수의 약리학적 활성 화합물(A)을 함유한다. 이들 화합물은, 예를 들어, 국제공개공보 제W02004/043967호 또는 국제공개공보 제W02005/066183호로부터 공지되어 있다. 상응하는 설명은 본원에 참조로 인용되고, 설명의 일부로서 간주된다.

[0332]

바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 비강 통로 및/또는 인두를 자극하는 물질, 즉 비강 통로 및/또는 인두로 투여될 때, 환자가 투여를 계속하고 싶지 않거나 할 수 없는 너무 불쾌한 물리적 반응, 예를 들면, 작열감을 일으키거나, 예를 들면, 비강 분비 또는 재채기의 증가로 인해 상응하는 활성 화합물의 섭취를 생리학적 방식으로 막는 물질을 함유하지 않는다. 비강 통로 및/또는 인두를 자극하는 물질의 추가의 예로는 작열감, 소양감, 재채기의 자극, 분비 증가 또는 당해 자극들 중의 2개 이상의 조합을 유발하는 물질이 있다. 상응하는 물질 및 이의 통상적으로 사용되는 양은 당업자에게 공지되어 있다. 비강 통로 및/또는 인두를 자극하는 몇몇 물질은 우수한 물질 약물의 하나 이상의 성분 또는 하나 이상의 식물 부분을 상응하게 기본으로 한다. 상응하는 우수한 물질 약물은 그 자체로 당업자에게 공지되어 있고, 예를 들면, 문헌[참조: "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" by Prof Dr Hildebert Wagner, 2nd revised edition, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982, pages 82 et seq]에 기재되어 있다. 상응하는 설명은 본원에 참조로서 기재되어 있고, 설명의 일부로 간주된다.

[0333]

본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 더욱이 바람직하게는 약리학적 활성 화합물(A)에 대한 길항제, 바람직하게는 항정신성 물질에 대한 길항제, 특히 오피오이드에 대한 길항제를 전혀 함유하지 않는다. 소정의 약리학적 활성 화합물(A)에 대한 적합한 길항제는 당업자에게 공지되어 있고, 그 자체로 존재하거나 이의 상응하는 유도체 형태, 특히 에스테르 또는 에테르로 존재하거나, 각각의 경우에 상응하는 생리학적으로 허용되는 화합물의 형태로 존재하거나, 특히 이의 염 또는 용매화물의 형태로 존재할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 각각의 경우 임의로 상응하는 생리학적으로 허용되는 화합물의 형태, 특히 염기, 염 또는 용매화물의 형태의 날록손, 날트렉손, 날메펜, 날리드, 날렉손, 날로르핀 또는 날루핀을 포함하는 그룹으로부터 선택된 길항제를 함유하지 않고, 신경이완제, 예를 들면, 할로페리돌, 프로메타신, 플루페나진, 페르페나진, 레보메프로마진, 티오리다진, 페라진, 클로르프로마진, 클로르프로틱신, 주클로펜틱솔, 플루펜틱솔, 프로티펜딜, 조테핀, 벤페리돌, 피팜페론, 멜페론 및 브롬페리돌을 포함하는 그룹으로부터 선택된 화합물을 함유하지 않는다.

- [0334] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 더욱이 바람직하게는 어떠한 구토제도 함유하지 않는다. 구토제는 당업자에게 공지되어 있고 그 자체로 존재하거나 이의 상응하는 유도체 형태, 특히 에스테르 또는 에테르로 존재하거나, 각각의 경우에 상응하는 생리화적으로 허용되는 화합물의 형태로 존재하거나, 특히 이의 염 또는 용매화물의 형태로 존재할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 토근(ipecacuanhae root)(이페캅(ipecac))의 하나 이상 성분을 기본으로 하는 구토제, 예를 들면, 문헌[참조: "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" by Prof Dr Hildebert Wagner, 2nd revised edition, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982]에 기재된 바와 같은 성분 에메틴을 기본으로 하는 구토제를 함유하지 않는다. 상응하는 문헌의 설명은 본원에서 참조문헌으로서 기재되어 있고, 설명의 일부로 간주된다. 바람직하게는, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 또한 구토제로서 아포모르핀을 함유하지 않는다.
- [0335] 마지막으로, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 바람직하게는 또한 어떠한 고미물질(bitter substance)도 함유하지 않는다. 고미물질 및 사용하기에 효과적인 양은 미국 특허공보 제2003/0064099A1호에 기재되어 있다(이의 상응하는 공개내용은 본원의 설명으로 간주되고 참조문헌으로 인용된다). 고미물질의 예로는 방향족 오일, 예를 들면, 페퍼민트 오일, 유칼립투스 오일, 고미 아몬드 오일, 멘톨, 과일 아로마 물질, 레몬, 오렌지, 라임, 그레이프푸르트로부터의 아로마 물질 또는 이들의 혼합물 및/또는 테나토늄 벤조에이트를 포함한다.
- [0336] 따라서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 바람직하게는 비강 통로 및/또는 인두를 자극하는 물질도, 약리학적 활성 화합물(A)에 대한 길항제도, 구토제 및 고미물질도 함유하지 않는다.
- [0337] 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 약리학적 활성 화합물(A)로서 비-항정신성 작용 물질을 함유한다.
- [0338] 특히 바람직하게는, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 약리학적 활성 화합물(A) 또는 둘 이상의 약리학적 활성 화합물을 포함하고, 이때 꺾쇠괄호 내의 약어는 약제학적 물질을 분류하기 위해 WHO에 의해 사용되는 ATC 인덱스[바람직한 버전: 2007년 또는 2008년]에 상응한다:
- [0339] - 소화계 및 대사작용의 질병의 치료제 및 예방제[A], 특히 구강 제제[A01], 산성 관련 장애의 치료제 및 예방제[A02], 기능성 위장관 장애의 치료제 및 예방제[A03], 세로토닌 5HT₃ 길항제[A04 a)A], 항히스타민제[A04 a)B], 담즙 및 간 치료제[A05], 완하제[A06], 장 항감염제[A07A], 장 흡수제[A07B], 탄수화물을 갖는 전해질[A07C], 장 소염제[A07E], 미생물 지사제[A07F], 효소를 포함하는 소화제[A09], 당뇨병에 사용되는 약물[A10], 비타민[A11], 미네랄[A12], 전신용 동화약물[A14] 및 식욕 촉진제[A15];
- [0340] - 혈액 및 혈액 형성 기관의 질환의 치료제 및 예방제[B], 특히 항혈전제[B01], 항출혈제[B02], 빈혈제[B03] 및 다른 혈액학적 제제[B06];
- [0341] - 심혈관계의 질환의 치료제 및 예방제[C], 특히 심장 치료제[C01], 항고혈압제[C02], 이뇨제[C03], 말초 혈관 확장제[C04], 혈관보호제[C05], 항저혈압제[C06A], β -아드레날린수용체 길항제[C07], 칼슘 채널 차단제[C08], 레닌-안지오텐신 시스템에 작용하는 제제[C09] 및 지질저하제[C10];
- [0342] - 피부치료제[D], 특히 전신용 항진균제[D01B], 전신용 건선치료제[D05B], 전신용 여드름치료제[D10B];
- [0343] - 비뇨생식계 및 성호르몬의 질환의 치료제 및 예방제[G], 특히 부인과 항감염제 및 방부제[G01], 분만촉진제[G02A], 교감신경흥분 노동 억제제[G02CA], 프로락틴 억제제[G02CB], 전신용 호르몬 피임약[G03] 및 비뇨기치료제[G04];
- [0344] - 성호르몬 및 인슐린을 제외한 전신 호르몬제[H], 특히 뇌하수체 및 시상하부 호르몬 및 동족체[H01], 전신용 코르티코스테로이드[H02], 갑상선제[H03], 췌장 호르몬[H04] 및 칼슘 항상성 조절제[H05];
- [0345] - 전신용 항감염제[J], 특히 전신용 항생제[J01], 전신용 항진균제[J02], 항미코박테리아성 제제[J04], 전신용 항바이러스제[J05], 면역혈청 및 면역글로불린[J06] 및 백신[J07];
- [0346] - 항신생물제 및 면역조절제[L], 특히 항신생물제[L01], 내분비계 치료제[L02], 면역흥분제[L03] 및 면역억제제[L04];
- [0347] - 근골격계 질환의 치료제 및 예방제[M], 특히 소염제 및 항류머티스제[M01], 말초 작용 근육 이완제[M03A], 즉시 작용 근육 이완제[M03C], 통풍치료제[M04] 및 뼈 질환 치료제[M05];
- [0348] - 신경계 질환 치료제 및 예방제[N], 특히 살리실산 및 이들의 유도체[N02 b)A], 피라줄론[N02 b)B], 아닐리드

[N02 b)E], 에르고트 알칼로이드[N02CA], 코르티코스테로이드 유도체[N02CB], 선택적 세로토닌 5HT₁ 효능제 [N02CC], 하이단토인 유도체[N03 a)B], 옥사졸리딘 유도체[N03 a)C], 석신이미드 유도체[N03 a)D], 카복스아미드 유도체[N03 a)F], 지방산 유도체[N03 a)G], 항파킨슨제[N04]), 항정신병제[N05A], 항우울제[N06A], 치매치료제[N06D], 부교감신경흥분제[N07A] 및 항현훈제[N07C];

[0349] - 구충제 제품, 살충제 및 방충제[P], 특히 항원충제[P01], 구충제[P02] 및 음치료제, 살충제 및 방충제를 포함하는 외부기생충살충제(ectoparasitocides)[P03];

[0350] - 호흡계 질환의 치료제 및 예방제[R], 특히 비강 제제[R01], 인후 제제[R02], 폐쇄성 기도 질환용 약물[R03], 기침 억제제와의 배합물을 제외한 거담제[R05C] 및 전신용 항히스타민제[R06];

[0351] - 감각기관 질환의 치료제 및 예방제[S], 특히 이과학제[S02]; 및

[0352] - 일반적인 다이어트 제품[V06] 및 치료학적 방사선 약물[V10].

[0353] 바람직하게는 본 발명에 따르는 투여형은 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나, 둘 또는 그 이상의 약리학적 활성 화합물(A)을 함유한다:

[0354] 4-아미노메틸벤조산, 아바카비르, 아바멕틴, 압시시맙, 아비벤단, 아브린, 아캄프프사트, 아카보스, 아세부톨롤, 아세클리딘, 아세클로페낙, 아세디아셀폰, 아세메타신, 아세노쿠마롤, 아세타졸아미드, 아세토아세트산, 아세틸디곡신, 아세틸안드로메돌, 아세틸시스테인, β-아세틸디곡신, 아세틸히스타민, 아세틸살리실산, 아세틸티오콜린, 아시클로비르, 아시피목스, 아시트레틴, 아클라루비신, 아코니틴, 아크리플라비늄 클로라이드, 아크리바스틴, 악티노퀴놀, 아실아미노페니실린, 아달리무맙, 아다팔렌, 아테포비르, 아테포비르 디피복실, 아테노신, 아테노신 포스페이트, 아테노신 트리포스페이트, 아디피오돈, 아드레날린, 아에스신, 아갈시다제 알파, 아갈시다제 베타, 아가리크산, 아즈말린, 알라닌, 알벤다졸, 알쿠로늄, 알테스루킨, 알도스테론, 알렘투주맙, 알렌드론산, 알파갈시돌, 알푸조신, 알켈드레이트 F, 알리트레티노인, 알리자프라이드, 알란토인 F, 알로푸리놀, 알릴 이소르호다네이트, 알마실레이트 F, 알모트립탄, α-아세틸디곡신, 알프레놀롤, 알프로스타딜, 알테플라제, 알루미늄 글리시네이트 F, 수산화알루미늄 F, 인산알루미늄 F, 알루미늄 트리포르메이트, 아만타딘, 암바존, 암브록솔, 암부토늄 브로마이드, 포름산, 아미카신, 아미드프린, 아미도트리조산, 아미포스틴, 아미카신, 아밀로라이드, 아미노아세트산, 아미노글루테티미드, 아미노필린, 아미노퀴누라이드, 아미오다론, 아미셀프라이드, 아미트립틸린, 아미트립틸린, 암로디핀, 아모롤핀, 아목시실린, 암포테리신 B, 암피실린, 암프레나비르, 아밀메타크레졸, 아밀 니트라이트, 아나그레라이드, 아나킨라, 아나스트로졸, 안크로드, 아니스트렙라제, 안타졸린, 안티트롬빈 III, 아포모르핀, 아프라클로니딘, 아프레피탄트, 아프린딘, 아프로티닌, 아르시투모맙, 아르기닌, 아리피프라졸, 삼산화비소, 아르테메테르, 아르티카인, 아스코르브산, 아스파라긴, L-아스파라기나제, 아스파트산, 아타자나비르, 아테놀롤, 아토목세틴, 아토르바스타틴, 아토시반, 아토바쿠온, 아트라쿠리움, 아트라쿠리움 베실레이트, 아트로핀, 아우라노핀, 아자프로파존, 아자티오프린, 아젤라인산, 아젤라스틴, 아지도티미딘, 아지트로마이신, 아즐로실린, 아즈트레오남, N2 알라닐 레보글루타미드, p-아미노살리실산,

[0355] 바캄피실린, 바시트라신, 바클로펜, 발살라자이드, 밤부테롤, 바메탄, 바미핀, 바르베사클론, 황산바륨 F, 바르니디핀, 바실릭시맙, 바트록소빈, 베카플레르민, 베클로메타손, 벤다무스틴, 베푸놀롤, 베디파린, 베낙티진, 베나제프릴, 벤사이클란, 벤다작, 벤드로플룬티아자이드, 벤프로페린, 벤세라자이드, 벤자세라이드, 벤자틴, 벤즈아트로핀, 벤즈브로마론, 벤조카인, 벤조일 퍼옥사이드, 벤지클란, 벤지다민, 벤질페니실린, 벤질페닐 글리콜레이트, 베타카로텐, 베타히스티딘, 베타히스틴, 베타메타손, 베타네콜, 베타솔롤, 베타콜 클로라이드, 베타아타이드, 베바시주맙, 벡사로텐, 베자피브레이트, 비벤조늄 브로마이드, 비칼루타미드, 비시세이트, 비포나졸, 비마토프로스트, 비페리텐, 비소프롤롤, 비발리루딘, 블레오마이신, 혈액 응고 인자 VII, VIII, IX, X, XIII, 보르나핀, 보르나프린, 보르테조밍, 보센탄, 보툴리눔 독신 B형, 브리모니딘, 브린줄아미드, 브리부딘, 브롬헥신, 브로모크립틴, 브롬페리돌, 브롬페니라민, 브로티줄람, 부테소나이드, 부디핀, 부펙사막, 부플로메딜, 부메타나이드, 부나조신, 부페닌, 부피바카인, 부프라놀롤, 부프로피온, 부세렐린, 부스피론, 부설판, 부탈라민, 부타닐리카인, 부테나핀, 부테타메이트, 부티놀린, 부티자이드, 부틸스코폴라미늄,

[0356] 5-클로르카바크롤, C1 에스테라제 억제제, 카베르골린, 카텍소머 요오드, 카페드린, 칼시포트리올, 칼시토닌, 칼시트리올, 카밀로핀, 칸데사르탄 실락세틸, 칸렌산, 카페시타빈, 카프레오마이신, 캅사이신, 캅토프릴, 카라졸롤, 카발드레이트 F, 카바마제핀, 카바살레이트 갈슘, 카베녹솔론, 카비도파, 카비마줄, 카비녹사민, 카보플라틴, 카글롬산, 카무스틴, 카로베린, 카테올롤, 카베딜롤, 카스포펜진, 세파클로르, 세파드록실, 세팔렉신, 세

팔로리딘, 세파만돌, 세파줄린, 세프디니르, 세페핌, 세페타메트-피보틸, 세픽심, 세포디짐, 세포페라존, 세포탁심, 세포티암, 세폭시틴, 세프피롬, 세프포독심, 세프포독심-프로세틸, 세프프로질, 세프타지덤, 세프티부텐, 세프티죽심, 세프트리악손, 세푸록심, 셀렉콕시브, 셀리프롤롤, 세르토파린, 세티리진, 세트리미드, 세트리모늄 브로마이드, 세트로레릭스, 세톡시맵, 세틸피리디늄, 케노디옥시콜산, 퀴니딘, 퀴닌, 퀴닌 철 시트레이트 F, 퀴닌 탄네이트 F, 클로람부실, 클로람페니콜, 클로로부티놀, 클로르헥시딘, 클로르미다졸, 클로로부탄올, 클로로퀸, 클로로크실레놀, 클로르펜아민, 클로르페네신, 클로르펜옥사민, 클로르프로마진, 클로르프로테아신, 클로르프로틱신, 클로르탈리돈, 클로르테트라사이클린, 클로르죽사존, 콜린, 콘드로틴 설페이트, 초리오고나도트로핀 알파, 초리오닉 고나도트로핀, 크리사로빈, 키모트립신, 시클레소나이드, 시클레타닌, 시클로피록스, 시클로스포린, 시도포버, 실라스타틴, 실라자프릴, 시메티딘, 시나칼세트, 신초카인, 신나리진, 신놀라제팜, 시프로폴록사신, 시사프라이드, 시사트라쿠리움 베실레이트, 시스플라틴, 시탈로프람, 시티콜린, 클라드리빈, 클라리트로마이신, 클라불란산, 클레마스턴, 클렌부테롤, 클린다마이신, 클리오퀴놀, 클로베타솔, 클로베타손, 클로부티놀, 클로코르톨론, 클로드론산, 클로피브레이트, 클로미펜, 클로미프라민, 클로나제팜, 클로니딘, 클로파미드, 클로피도그렐, 클로스테볼 아세테이트, 클로스트리듐 보툴리눔, 클로트리마졸, 클록시퀸, 클로자핀, 코카복실라제, 콜치신, 콜레칼시페롤, 콜레세벨람, 콜레스티폴, 콜레스티라민, 콜포스세틸 팔미테이트, 콜리스틴, 아연 아이위쉬 F, 코르티코렐린, 코르티코트로핀, 코르티손, 크레졸, 크로코나졸, 크로모글릭산, 크로타미톤, 크리오플루오란, 쿠마린, 시아나미드, 시아노코발라민, 사이클리진, 사이클로부티롤, 사이클로펜톨레이트, 사이클로포스파미드, 사이클로세린, 시프로헵타딘, 시프로테론, 시스테인, 시타라빈, 시타라빈,

[0357] 2,4-디클로로벤질 알콜, 2-디에틸아미노에탄올, 다카르바진, 다클리주맵, 닥티노마이신, 달포프리스틴, 달테파린, 다나파로이드, 다나졸, 단트롤렌, 다피프라졸, 답손, 다르베포에틴 알파, 다리페나신, 다우노루비신, 데아놀, 데아놀라스, 데카바진, 텍타폴루르 F, 테페리프론, 테페록사민, 델라프릴, 데메클로사이클린, 데나베린, 데프레오타이드, 데켈리눔, 데스폴루란, 테시프라민, 테시루딘, 데스라노사이드, 데스로라타딘, 데스메니놀, 데스모프레신, 데소게스트렐, 데스옥시메타손, 데옥시리리보뉴클라제, 데타즈뮴, 텍사메타손, 텍스클로르페니라민, 텍사부프로펜, 텍스케토프펜, 텍스라죽산, 텍스트란, 텍스트로메토르판, 디아세레인, 디아세틸 모르핀, 디벤제핀, 디보테르민 알파, 디클로페낙, 디클로펜아미드, 디다노신, 디에네스트롤, 디에노게스트, 디에틸스틸베스트롤, 디플록사신, 디플루코르톨론, 디플루니살, 디지톡신, 디곡신, 디하이드랄라진, 디하이드로에르고코르닌, 디하이드로에르고크리스틴, 디하이드로에르고크립틴, 디하이드로에르고타민, 디하이드로에르고톡신, 디하이드로타키스테롤, 디이소프로필아민, 이칼륨 클로라제페이트, 딜티아젬, 디메하이드리네이트, 디메프라놀, 디메카프롤, 디메틸 설파이드, 디메틴덴, 셀렌산이나트륨, 디노프로스트, 디노프로스톤, 디오스민, 디펜하이드라민, 디펜옥실레이트, 디페닐피랄린, 디피베프린, 디프로필린, 디피리다몰, 디소피라미드, 일산화이질소, 디스티그민, 디설피람, 디트라놀, 딕시라진, D-노르슈도에페드린, 도베실레이트 칼슘, 도부타민, 도세탁셀, 도페틸리드, 도라세트론, 돔페리돈, 도네페질, 도파민, 도펙사민, 도르나세 알파, 도르줄라미드, 도설레핀, 독사프람, 독사조신, 독세핀, 독소루비신, 독시사이클린, 독실라민, 드로페닌, 드로페리돌, 드로스피레논, 드로트레고긴 알파, 돌록세틴, 두타스테라이드, 디드로게스테론, N,N'-디하이드록시메틸 우레아,

[0358] 에바스턴, 에코나졸, 에코티오페이트 요오다이드, 에팔리주맵, 에파비렌즈, 에플로르니틴, 철(III) 암모늄 시트레이트 F, 수퍼파라마그네틱 산화철, 엘카토닌, 엘레트립탄, 에메다스턴, 에메프로늄, 에메프로늄 카라기네이트, 에메틴, 엠트리시타빈, 에날라프릴, 에날라프릴라트, 엔플루란, 엔푸비르타이드, 에녹사신, 에녹사파린, 엔타카폰, 에페드린, 에페드린 라세페드린, 에피나스턴, 에피네프린, 에피루비신, 에플레레논, 에포에틴 알파, 에포에틴 베타, 에포에틴 델타, 에포프로스테놀, 에프라지논, 에프로사르탄, 엡타코그 알파, 엡티피바타이드, 엡토테르민 알파, 에르도스테인, 에르고칼시페롤, 에르고메트린, 에르고타미드, 에르타페넴, 에리트로마이신, 에스시탈로프람, 에스몰롤, 에소메프라졸, 에스트라디올, 에스트라무스틴, 에스트리올, 에스트론, 에타크린산, 에타미반, 에타네르셉트, 에타크리딘, 에탐부톨, 에타베린, 에티닐에스트라디올, 에티스테론, 에토석시미드, 에티드론산, 에틸레프린, 에토돌락, 에토포나메이트, 에토피브레이트, 에토피린, 에토미데이트, 에토노게스트렐, 에토포사이드, 에토리콕시브, 에베롤리무스, 엑사메타짐, 엑세메스탄, 에제티미베,

[0359] 3-플루오르티로신, 팜시클로버, 파모티딘, 펠바메이트, 펠비낙, 펠로디핀, 펜부펜, 펜딜린, 페노피브레이트, 페노테롤, 펜티코나졸, 펙소페나딘, 피브리노젠, 피브리놀리신, 필그라스탐, 피나스테라이드, 플라복세이트, 플레카이니드, 플루클록사실린, 플루코나졸, 플루다라빈, 플루테옥시글루코즈[¹⁸F], 플루드로코르티손, 플루페남산, 플루마제닐, 플루메타손, 플루나리진, 플루니솔리드, 플루오시놀론 아세트나이드, 플루오시노나이드, 플루오코르톨론, 플루오페노진, 플루오레세인 디라우레이트, 플루오레세인 나트륨, 플루오로메톨론, 플루오로우라실, 플루오로인산, 플루오로실란, 플루옥세틸, 플루오세틴, 플루펜틱솔, 플루페나진, 플루피르틴, 플루프레드니덴, 플

루르비프로펜, 플루타미드, 플루티카손, 플루트리마졸, 플루바스타틴, 플루복사민, 폴산, 폴리트로핀 알파, 폴리트로핀 베타, 폴산, 포메피줄, 포미비르센, 폰다파리녹스, 포르메스탄, 포르모테롤, 포삼프레나비르, 포스카르네트, 포스페스트롤, 포스포마이신, 포시노프릴, 포스페니토인, 포테무스틴, 프라미세틴, 프라미세틴, 프로바트립탄, 풀베스트란트, 푸로세마이드, 푸사편긴, 푸시드산, 피트산,

[0360] 가바펜틴, 가도벤산, 가도부트롤, 가도디아미드, 가도펜테트산, 가도테리돌, 가도테르산, 가도테르산-메글루민, 가독세트산, 갈란타민, 갈로파밀, 간시클로비르, 가니렐릭스, 가티폴록사신, 겐시타빈, 겐피브로질, 겐타마이신, 게페프린, 게스토텐, 글라티라머, 글리벤클라미드, 글리보르누리드, 글리클라자이드, 글리메피라이드, 글리피자이드, 갈리퀴돈, 글리속세파이드, 글루카곤, 글루타민, 글루탐산, 글리코피로늄, 글리코피로늄 브로마이드, 글리시르헥틴산, 고나도렐린, 고세렐린, 글라미시딘, 그라니세트론, 그레파폴록사신, 그리세오플루빈, g-스트로판틴, 구아자콜, 구아네티딘, 구안파신,

[0361] ¹³C 우레아, 4-하이드록시부티르산, 할시노나이드, 할로판트린, 할로메타손, 할로페리돌, 할로탄, 헴, 헤마토피린, 헤파린, 간염 B 백신, 헵타미놀, 헥소바르비탈, 헥소벤딘, 헥소프레날린, 히스타민, 히스티딘, 호마트로핀, 호모페나진, 인간 알부민, 히알우로니다제, 하이드랄라진, 히드라스티닌, 하이드로퀴논, 하이드로클로로티아자이드, 하이드로코르티손, 하이드로탈시테 F, 하이드록소코발라민, 하이드록시카바미드, 하이드록시클로로킨, 하이드록시신, 하이드록실아민, 하이드록시프로게스테론, 하이드록시진, 히메크로몬,

[0362] 이반드론산, 이보파민, 이브리투모맙 티우세탄, 이부프로펜, 이부틸리드, 이다루비신, 이포스파미드, 일로프로스트, 이마티닙, 이마티닙 메실레이트, 이미다프릴, 이미글루세라제, 이미페넴, 이미프라민, 이미퀴모드, 면역시아닌, 인다나졸린, 인다파미드, 인디나비르, 염화인듐[¹¹¹In], 인도부펜, 인도메타신, 인도라민, 인플릭시맙, 이노신, 인슐린, 인슐린 아스파르트, 인슐린 데테미르, 인슐린 글타르진, 인슐린 글루리신, 인슐린 리스프로, 인터페론 알파, 인터페론 α-2b), 인터페론 알파콘-1, 인터페론 베타, 인터페론 β-1a), 인터페론 β-1b), 인터페론 감마, 이오비트리돌, 요오드, 아이오다미드, 이오덕산올, 이오플루판[¹²³I], 이오헥솔, 이오메프롤, 이오파미돌, 이오펜톨, 이오프로마이드, 이오사르콜, 이오토롤란, 이오토록산, 이오베르솔, 이옥사길산, 이옥시탈람산, 이파트로피움, 이베사르탄, 이리노테칸, 이리노테칸, 이세파마이신, 이소아미닐, 이소코나졸, 이소플루란, 이소루신, 이소니아지드, 이소니코틴산, 이소프레날린, 이소소르바이드, 이소스파글롬산, 이소트레티노인, 이속수프린, 이스라디핀, 이트라코나졸,

[0363] 요사마이신,

[0364] 과망간산칼륨, 칼리디노게나제, 카나마이신, 카와인, 케부존, 케타민, 케토코나졸, 케토프로펜, 케토폴락, 케토티펜, 콜라게나제, 크레오소트,

[0365] 라베탈롤, 라시디핀, 락티톨, 라미부딘, 라모트리진, 란레오타이드, 란소프라졸, 라로니다제, 라타노프로스트, 레플루노마이드, 레노그라스팀, 레피루딘, 레르카니디핀, 레트로졸, 루신, 루포로렐린, 레발로르판, 레바미솔, 레베티라세탐, 레보부놀롤, 레보부피바카인, 레보카바스타틴, 레보세티리진, 레보도파, 레보폴록사신, 레보폴리네이트 칼슘, 레보메프로마진, 레보메타딜, 레보노르게스트렐, 레보프로필헥세드린, 레보시멘단, 레보티록신, 리도카인, 린코마이신, 린단, 리네졸리드, 리오티로닌, 리시노프릴, 리수라이드, 로벨린, 로독사마이드, 로페프라민, 로메폴록사신, 로무스틴, 로나졸락, 로페라미드, 로피나비르, 로라타딘, 로라제팜 옥사이드, 로르녹시캄, 로사르탄, 로테프레드놀, 로바스타틴, 루메판트린, 루트로핀, 알파, 리메사이클린, 리네스트레놀, 리프레신, 리신,

[0366] 마갈드레이트 F, 마그네슘 피돌레이트, 마그네슘-L-아스파르테이트, 만가포디피르, 마니디핀, 마프로틸린, 메벤다졸, 메베베린, 메클로페녹세이트, 메클록사민, 메클로진, 메드로게스톤, 메드록시프로게스테론, 메페남산, 메플로퀸, 메게스트롤, 멜라가트란, 멜리트라센, 멜페롤, 멜페론, 멜팔란, 메만틴, 메나디온, 메파크린, 메파르트리신, 메페니토인, 메핀돌롤, 메피바카인, 메피라딘, 메퀴놀, 머캅타민, 머캅토프린, 메로페넴, 메살라진, 메스나, 메스테롤론, 메석시미드, 메타클라제팜, 메타미졸, 메트암페타민, 메테놀론, 메테놀론 아세테이트, 메트포민, 메탄텔리늄, 메타졸아미드, 메텐아민, 메티오닌, 메토헥시탈, 메토트렉세이트, 5-메톡시프소랄렌, 8-메톡시프소랄렌, 메틸 5-아미노레블리네이트, 메틸베낙티즘 브로마이드, 메틸도파, 메틸에르고메트린, 메틸프레드니솔론, 메틸로사닐륨, 메틸테스토스테론, 메틸티오늄 클로라이드, 메티세르가이드, 메틸디곡신, 메티프라놀롤, 메토클로프라미드, 메토프롤롤, 메텍센, 메트로니다졸, 메실레틴, 메즐로실린, 미안세린, 미코나졸, 미도드린, 미페프리스톤, 미글리톨, 미글루스타트, 밀나시프란, 밀리논, 밀테포신, 미노사이클린, 미녹시딜, 미르타자핀, 미소프로스톨, 미토브로니톨, 미토마이신, 미토탄, 밀토크산트론, 미바쿠륨 클로라이드, 미바쿠로늄, 미줄라스틴,

모클로베마이드, 모엑시프릴, 몰그라모스틴, 몰시도민, 모메타손, 모노클로로아세트산, 몬테루카스트, 모록토코그 알파, 목사베린, 목시플록사신, 목소니딘, 무피로신, 미코페놀레이트 모페틸,

[0367] 나디플록사신, 나드롤론 데카노네이트, 나드로파린 칼슘, 나프티드로푸릴, 나프티핀, 날부핀, 날리드, 날메펜, 날멕손, 날록손, 날트렉손, 날루핀, 나파줄린, 2-나프톨, 나프록센, 나라트립탄, 나라트립탄, 나테글리나이드, 나트륨 아우로티오말레이트, 나트륨 페닐부티레이트, 불소화나트륨, 나트륨 히알уро네이트, 요오드화나트륨 [¹³¹I], 폴리브덴산나트륨 [⁹⁹Mo], 나트륨 페닐부티레이트, n-부틸-p-아미노벤조에이트, n-부틸스코폴라미늄 브로마이드, 네비불롤, 네도크로밀, 네파조돈, 네포팜, 넬피나비르, 네오마이신, 네오스티그민, 네오스티그민 메틸설페이트, 네틸마이신, 네비라핀, n-헵틸-2-페닐 글리시네이트, 니카르디핀, 니세르골린, 니세타미드, 니클로사민, 니코복실, 니코란딜, 니코틴, 니코틴 알데하이드, 니코틴아미드, 니코틴 레지네이트, 니코틴산, 니코틴산 에스테르, 니코티닐 알콜, 니페디핀, 니플름산, 니푸라텔, 닐바디핀, 니메실라이드, 니모디핀, 니모라졸, 니무스틴, 니솔디핀, 니티시논, 니트렌디핀, 산화질소, 니트로푸란토인, 니트로글리세린, 니자티딘, N-메틸에페드린, 노나코그 알파, 노니바미드, 노르아드레날린, 노렐게스트로민, 노르에피네프린, 노르에티스테론, 노르페네프린, 노르플록사신, 노르게스티메이트, 노르게스트렐, 노르트립틸린, 노스카핀, 니스타틴,

[0368] 오비독심 클로라이드, 옥타플루오로프로판, 옥토코그 알파, 옥토드린, 옥트레오타이드, 온단세트론, 오픈록사신, 올라플루르 F, 올란자핀, 올메사르탄 메독소밀, 올로파타딘, 올살라진, 오메프라졸, 오모코나졸, 온단세트론, 오피프라몰, 경구 콜레라 백신, 오르시프레날린, 올리스타트, 오르니프레신, 오르페나드린, 오셀타미비르, 오스테오제닉 단백질-1(BMP-7), 옥사프로진, 옥사토마이드, 옥스카바제핀, 옥세드린 타르트레이트, 옥세타카인, 옥시코나졸, 옥실로프린, 옥시트로피움, 2-옥소-3-메틸부티트리산, 2-옥소-3-메틸발레르산, 2-옥소-3-페닐프로피온산, 2-옥소-4-메틸발레르산, 옥스프레놀롤, 옥시부프로카인, 옥시부프로카인, 옥시부티닌, 옥시부티닌, 옥시페드린, 옥시메타줄린, 옥시테트라사이클린, 옥시토신,

[0369] 파클리탁셀, 팔리나비르, 팔리비주맙, 팔로노세트론, 파미드론산, 판쿠로늄, 판토프라졸, 파파베린, 파라세타몰, 파르알데하이드, 파레코시브, 파리칼시톨, 파르나파린, 파로모마이신, 파록세틴, 페플록사신, 페그필그라스틴, 페긴테르페론 알파, 페그비소만트, 페메트렉세드, 펜부톨롤, 펜시클로비르, 펜플루리돌, 페니실라민, 벤페리돌, 펜타에리트릴 테트라니트레이트, 펜타미딘, 펜테트라졸, 펜테트레오타이드, 펜토산 폴리설페이트 나트륨, 펜톡시필린, 펜톡시베린, 페라진, 과염소산, 페르플레나펜트, 페르폴리소펜트, 페르플루트렌, 페르골라이드, 페린도프릴, 페르페나진, 펜아세틴, 페나마지드, 페나존, 페나조피리딘, 페니라민, 페놀, 페놀프탈레인, 펜옥시벤자민, 펜옥시메틸페니실린, 펜프로쿠몬, 펜톨라민, 페닐알라닌, 페닐부타존, 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 페닐톨록사민, 페니토인, 플로로글루시놀, 플레드린, 프탈릴설파티아졸, 피소스티그민, 피토메나디온, 피토스테롤, 피크르산, 필로카핀, 피메크롤리무스, 피모자이드, 피나베륨 브로마이드, 핀돌롤, 피오글리타존, 피팜페론, 피파제테이드, 피페르쿠로늄 브로마이드, 피페미드산, 피펜졸레이트, 피페라실린, 피프린하이드리네이트, 피라세탐, 피라루비신, 피르부테롤, 피렌제핀, 피리트라미드, 피록시캄, 피브메실리남, 피조티펜, 포도필로톡신, 폴리도카놀, 폴리카보필, 폴리에스트라디올 포스페이트, 폴리믹신 B, 폴리믹신 B, 폴리스티렌설포산, 포르피머, 프라즈말린, 프라즈말륨 비타르트레이트, 프라미펙솔, 프라노프로펜, 프라스테론, 프라바스타틴, 프라제팜, 프라조신, 프레드니카베이트, 프레드니솔론, 프레드니손, 프레가발린, 프로글루메타신, 프리디놀, 프릴로카인, 프리마퀸, 프리미돈, 프리티펜딜, 프로카인, 프로카인아미드, 프로카바질, 프로카바진, 프로실리딘, 프로게스테론, 프로글루메타신, 프로글루마이드, 프로구아닐, 프톨린, 프로메타진, 프로파세타몰, 프로파페논, 프로판올롤, 프로피실린, 프로피베린, 프로포폴, 프로프라놀롤, 프로필티오우라실, 프로피페나존, 프로타민, 프로타민 설페이트, 프로테인 C, 프로티펜딜(프리티펜딜), 프로트롬빈, 프로티오나미드, 프로티렐린, 프록시메타카인, 프록시필린, 슈도에페드린, 풀모날, 피란텔, 피라지나미드, 피리도스티그민, 피리도스티그민 브로마이드, 피리독신, 3-프리딜메탄올, 피리메타민, 피리티온 아연, 피리티놀, 피로갈롤, 피르비늄, 피르비늄 엠보네이트,

[0370] 수은 아미드 클로라이드, 퀴티아핀, 퀴나플라이드, 퀴나프릴, 퀴누프리스틴,

[0371] 라베프라졸, 라세페드린, 라세카도드릴, 랄록시펜, 랄티트렉세드, 라미프릴, 라니티딘, 라사질린, 라스부리카제, 라우바신, 레복세틴, 레파글리나이드, 레프로테롤, 레세르핀, 레조르시놀, 레테플라제, 레티놀, 레비파린, 리바비린, 리보플라빈, 리파부틴, 리팜피신, 리파마이신, 리팍시민, 릴메니딘, 릴루졸, 리멕솔론, 리세드론산, 리스페리돈, 리토나비르, 리톡시맙, 리바스티그민, 리자트립탄, 로쿠로늄 브로마이드, 로페코시브, 로피니롤, 로피바카인, 로피바카인, 로시를리타존, 적색 황화제2수은 F, 록사티딘, 록시트로마이신,

[0372] 살부타몰, 살리실산, 살메테롤, 질산, 아질산, 살베린, 사마리움 [¹⁵³Sm] 렉시드로남, 사퀴나비르, 육불소화황,

스코폴라민, 셀레길린, 셀레늄 설파이드, 혈청, 세르모렐린, 세르타코나졸, 세르틴돌, 세르트랄린, 세벨라머, 세보플루란, 시부트라민, 염화은 F, 실데나필, 실리비닌, 심바스타틴, 시롤리무스, 포름알데하이드 용액, 솔리페나신, 소마토스타틴, 소마트로핀, 소탈롤, 스파글룸산, 스파르테인, 스펙티노마이신, 스피라마이신, 스피라프릴, 스피로노락톤, 스타부딘, 스트렙토도르나제, 스트렙토키나제, 스트렙토마이신, 스트론티움 라벨레이트, 염화스트론티움, 스트리키닌, 수크랄페이트 F, 설박탐, 설레소맙, 설파세타미드, 설파디아진, 설파디메톡신, 설파구아니딘, 설파메라진, 설파메톡사졸, 설파메톡시디아진, 설파메트롤, 설파닐아미드, 설파살라진, 설파티아졸, 설피소미딘, 설린닥, 설로텍사이드, 육불소화황, 설피라이드, 설프로스톤, 설타미실린, 설타암, 수마트립탄, 석사메토늄,

[0373] 타칼시톨, 타크롤리무스, 타달라필, 타목시펜, 탐솔로신, 타소네르민, 타우로리딘, 타자로텐, 타조박탐, 테가푸르, 타이코플라닌, 텔리트로마이신, 텔미사르탄, 테모포르핀, 테모졸로마이드, 테넥테플라제, 테니포사이드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테녹시감, 테라조신, 테르비나핀, 테르부탈린, 테르페나딘, 테리파라타이드, 테리지돈, 테를리프레신, 테스트스테론, 테스트스테론 프로피오네이트, 테스트스테론 운테카노네이트, 테트라카인, 테트라코삭타이드, 테트라사이클린, 테트라플루오로보레이트-1+, 테트로포스민, 테트리졸린, 염화탈륨 [²⁰¹Tl], 테오브로민, 테오드레날린, 테오드레날린, 테오펜린, 티아마졸, 티아민, 티에틸페라진, 티오콜키코사이드, 티오펜탈, 티오리다진, 티오테파, 트레오닌, 트롬빈, 트롬보키나제, 티몰, 티로트로핀 알파, 티아가빈, 티아넵틴, 티아프라이드, 티볼론, 티클로피딘, 티루드론산, 티몰롤, 틴자파린, 티오코나졸, 티오구아닌, 티오토피움 브로마이드, 티릴라자드, 티로피반, 티소푸린, 티자미딘, 티자니딘, 토브라마이신, 토키아나이드, 톨라졸린, 톨부타미드, 톨카폰, 톨페남산, 톨메틴, 톨페리손, 톨테로딘, 토피라메이트, 토포데칸, 톨라세마이드, 톨레미펜, 트라마졸린, 트란돌라프릴, 트라넥삼산, 트라닐사이프로민, 트라피딜, 트라스투주맙, 트라보프로스트, 트라조돈, 트레티노인, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토나이드, 트리암데렌, 트리클로로아세트산, 트리에틸페라진, 트리플루오페라진, 트리플루프로마진, 트리헥시페니딜, 트리메부틴, 트리메카인, 트리메게스톤, 트리메타지딘, 트리메토프림, 트리미프라민, 트리펠렌아민, 트리프롤리딘, 트립토텔린, 트리트쿠알린, 트로포스파미드, 트로만타딘, 트로메타몰, 트로피카미드, 트로피세트론, 트로스피움, 트립토판, 투보쿠라린 클로라이드, 톨로부테롤, 톨록사폴, 티로신, 티로트리신,

[0374] 우노프로스톤, 우라피드, 우라피딜, 우로키나제, 우르소데옥시콜산,

[0375] 발라시클로비르, 발데콕시브, 발간시클로버, 발린, 발프로산, 발사르탄, 반코마이신, 바르데나필, 베쿠로늄, 베쿠로늄 브로마이드, 벤라팍신, 베라파밀, 베르테포르핀, 비가바트린, 빌록사진, 빈블라스틴, 빈카민, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈, 빈포세틴, 비퀴딜, 보리코나졸, 보투무맙,

[0376] 과산화수소,

[0377] 크산티놀 니코티네이트, 크시멜라가트란, 크시파미드, 크실로일로메타졸린,

[0378] 요힘빈, 이트륨⁹⁰ 클로라이드,

[0379] 잘시타빈, 잘레플론, 자나미비르, 지도부딘, 아연 아세테이트 이수화물, 염화아연, 아연 시트레이트, 황산아연, 지프라지돈, 조페노프릴, 줄레드론산, 줄미트립탄, 줄피렘, 줄피렘 타르트레이트, 조니사미드, 조피클론, 조테핀, 주클로판텍솔 및 주클로펜텍솔.

[0380] 상기 언급한 화합물은 주로 국제일반명(INN; International Nonproprietary Names)에 의해 기술되고, 당업자에게 공지되어 있다. 추가의 자세한 사항은, 예를 들면, 문헌[참조: International Nonproprietary Names(INN) for Pharmaceutical Substances, World Health Organisation(WHO)]을 참조하여 찾을 수 있다.

[0381] 바람직한 양태에서, 약제학적 투여형은 단일체이다.

[0382] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 약리학적 활성 화합물(A)의 비교적 균일한 분포도를 특징으로 한다. 바람직하게는, 각각 용적 1.0mm³을 갖는 약제학적 투여형의 두 단편 중의 약리학적 활성 화합물(A)의 함량은 서로 ±10% 이하, 더욱 바람직하게는 ±7.5% 이하, 더욱 더 바람직하게는 ±5.0% 이하, 가장 바람직하게는 ±2.5% 이하, 특히 ±1.0% 이하로 편차가 생긴다. 약제학적 투여형이 필름 피복될 경우, 각각 용적 1.0mm³을 갖는 약제학적 투여형의 상기한 두 단편은 바람직하게는 코어의 단편이다. 즉, 임의의 피복 재료를 함유하지 않는다.

[0383] 바람직하게는, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 모든 성분은 약제학적 투여형 내에서 비교적 균일한 분포도

를 갖는다. 바람직하게는, 각각 용적 1.0mm^3 을 갖는 약제학적 투여형의 두 단면 중의 각 성분의 함량은 서로 $\pm 10\%$ 이하, 더욱 바람직하게는 $\pm 7.5\%$ 이하, 더욱 더 바람직하게는 $\pm 5.0\%$ 이하, 가장 바람직하게는 $\pm 2.5\%$ 이하, 특히 $\pm 1.0\%$ 이하로 편차가 생긴다. 약제학적 투여형이 필름 피복될 경우, 각각 용적 1.0mm^3 을 갖는 약제학적 투여형의 상기한 두 단면은 바람직하게는 코어의 단면이다. 즉, 임의의 피복 재료를 함유하지 않는다.

[0384] 바람직하게는, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 경구 투여용으로 개조된다. 그러나, 약제학적 투여형을 상이한 경로로 투여하는 것도 가능하고, 따라서 약제학적 투여형은 또는 구강, 혀측, 직장 또는 질내 투여용으로 개조될 수 있다. 임플란트도 또한 가능하다.

[0385] 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 하루에 한번 투여되도록 개조된다. 또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 하루에 두 번 투여되도록 개조된다. 또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 하루에 세 번 투여되도록 개조된다.

[0386] 명세서의 목적상, "하루에 두 번"은 동일 시간 간격, 즉 12시간 마다, 또는 상이한 시간 간격, 예를 들어, 개별 투여 사이의 8시간 및 16시간 또는 10시간 및 14시간을 의미한다.

[0387] 명세서의 목적상, "하루에 세 번"은 동일 시간 간격, 즉, 8시간 마다, 또는 상이한 시간 간격, 예를 들어, 개별 투여 사이의 6, 6 및 12시간, 또는 7, 7 또는 10시간을 의미한다.

[0388] 바람직하게는, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 적어도 부분적으로 약리학적 활성 화합물(A)의 지연 방출을 수행한다.

[0389] 지연 방출은 본 발명에 따라 바람직하게는 약리학적 활성 화합물(A)이 연장된 치료 작용 목적으로 감소된 흡수 빈도와 함께 비교적 장기간 방출되는 방출 프로파일을 의미하는 것으로 이해된다. 이는, 특히 비경구 투여로 달성된다. 표현 "적어도 부분적으로 지연 방출"은 본 발명에 따라 함유된 약리학적 활성 화합물(A)의 변형된 방출을 보장하는 임의의 약제학적 투여형을 포함한다. 약제학적 투여형은 바람직하게는 피복되거나 피복되지 않은 약제학적 투여형을 포함하고, 이는 특별한 방법 또는 의도적으로 방출률 또는 방출 위치를 변경하기 위해 2개의 가능한 옵션의 조합에 의해 특정 보조 물질로 생성된다.

[0390] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 경우에, 방출 시간 프로파일은, 예를 들어, 다음과 같이 변형될 수 있다: 장기간 방출, 반복 작용 방출, 연장 방출 및 지속적 방출.

[0391] 명세서의 목적상, "장기간 방출"은 바람직하게는 활성 화합물의 방출이 한정된 지연 시간 동안 지연되고, 이후 방출이 방해받지 않는 생성물을 의미한다. 명세서의 목적상, "반복 작용 방출"은 바람직하게는 활성 화합물의 제1 부분이 초기에 방출되고, 이어서, 활성 화합물의 하나 이상의 추가 부분이 후속적으로 방출되는 생성물을 의미한다. 명세서의 목적상, "연장 방출"은 바람직하게는, 투여 후 제형으로부터 활성 화합물의 방출 속도가 치료학적 활성을 유지시키고, 독성 효과를 감소시키기 위해 또는 일부 기타 치료학적 목적으로 감소된 생성물을 의미한다. 명세서의 목적상, "지속적 방출"은 바람직하게는 신체에서 서서히 장기간 동안 방출되어 투여 빈도를 감소시킬 수 있는 약물의 제형화 방식을 의미한다. 추가로 상세함을 위해, 예를 들어, 문헌[참조: K.H. Bauer, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 6th edition, WVG Stuttgart, 1999; and European Pharmacopoeia]을 참조할 수 있다.

[0392] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 적어도 부분적으로 추가로 지연 방출 형태로 하나 이상의 약리학적 활성 화합물(A)을 포함할 수 있고, 지연 방출은 통상의 물질 및 당업자에게 공지된 방법의 도움으로, 예를 들어, 물질을 지연 방출 매트릭스에 매립시키거나 하나 이상의 지연 방출 피복물을 도포함으로써 달성될 수 있다. 그러나, 물질 방출은 지연 방출 물질의 첨가가 필요한 파단강도를 손상시키지 않을 정도로 제어되어야 한다. 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 제어 방출은 바람직하게는 물질을 매트릭스에 매립시킴으로써 달성된다. 성분(C)은 이러한 매트릭스로서 작용할 수 있다. 매트릭스 물질로서 작용하는 보조 물질은 방출을 제어한다. 매트릭스 물질은, 예를 들어, 방출이 주로 확산에 의해 진행되는 친수성 겔 형성 물질, 또는 방출이 주로 매트릭스 중의 세공으로부터 확산에 의해 진행되는 소수성 물질일 수 있다.

[0393] 바람직하게는, 방출 프로파일은, 바람직하게는 성분(C) 및, 임의로, 추가의 매트릭스 물질을 포함하는 매트릭스에 성분(A)을 매립시킴으로써 실질적으로 매트릭스 제어된다. 바람직하게는, 방출 프로파일은 삼투적으로 구동되지 않는다. 바람직하게는, 방출 키네틱은 0차수가 아니다.

[0394] 바람직하게는, 생리학적 조건하에, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 약리학적 활성 화합물(A)을 30분 후

0.1 내지 75%, 240분 후 0.5 내지 95%, 480분 후 1.0 내지 100%, 720분 후 2.5 내지 100% 방출시킨다. 추가로 바람직한 방출 프로파일 R₁ 내지 R₅는 이하 표에 요약된다[모든 데이터는 방출된 약리학적 활성 화합물(A)의 중량%]:

시간	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
60 분	0-30	0-50	0-50	15-25	20-50
120 분	0-40	0-75	0-75	25-40	40-75
240 분	3-55	3-95	10-95	40-70	60-95
480 분	10-65	10-100	35-100	60-90	80-100
720 분	20-75	20-100	55-100	70-100	90-100
960 분	30-88	30-100	70-100	>80	
1440 분	50-100	50-100	>90		
2160 분	>80	>80			

[0395]

[0396] 바람직하게는, 시험관내 조건하에, 약제학적 투여형은 약제학적 투여형에 최초로 함유된 약리학적 활성 화합물(A)을 0.5h 후 1.0 내지 35중량%, 1h 후 5.0 내지 45중량%, 2h 후 10 내지 60중량%, 4h 후 15중량%, 6h 후 20 중량% 이상, 8h 후 25중량% 이상, 12h 후 30중량% 방출시킨다.

[0397] 적합한 시험관내 조건은 당업자에게 공지되었다. 이와 관련하여, 예를 들어, 유럽 약전 및 실험 섹션을 언급할 수 있다. 바람직하게는, 방출 프로파일은 다음 조건하에 측정된다: 싱커가 장착된 패들 장치, 50rpm, 37±5℃, 900ml 모의실험된 장액 pH 6.8 (인산염 완충제). 바람직한 양태에서, 패들의 회전 속도를 100rpm으로 증가시킨다.

[0398] 약제학적 투여형에 함유된 약리학적 활성 화합물(A)의 바람직한 방출 프로파일 R₆ 내지 R₁₁은 다음 표에 요약된다:

[wt.-%]	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁
30 분 후	16.3±7.5	16.3±5.0	16.3±2.5	15.8±7.5	15.8±5.0	15.8±2.5
60 분 후	27.5±7.5	25.0±5.0	25.0±2.5	24.3±7.5	24.3±5.0	24.3±2.5
90 분 후	32.1±7.5	32.1±5.0	32.1±2.5	31.2±7.5	31.2±5.0	31.2±2.5
120 분 후	38.2±7.5	38.2±5.0	38.2±2.5	37.4±7.5	37.4±5.0	37.4±2.5
150 분 후	43.4±7.5	43.4±5.0	43.4±2.5	42.7±7.5	42.7±5.0	42.7±2.5
180 분 후	48.2±7.5	48.2±5.0	48.2±2.5	47.6±7.5	47.6±5.0	47.6±2.5
210 분 후	52.7±7.5	52.7±5.0	52.7±2.5	52.2±7.5	52.2±5.0	52.2±2.5
240 분 후	56.8±7.5	56.8±5.0	56.8±2.5	56.5±7.5	56.5±5.0	56.5±2.5
270 분 후	60.7±7.5	60.7±5.0	60.7±2.5	60.4±7.5	60.4±5.0	60.4±2.5
300 분 후	64.5±7.5	64.5±5.0	64.5±2.5	64.2±7.5	64.2±5.0	64.2±2.5
330 분 후	67.9±7.5	67.9±5.0	67.9±2.5	67.7±7.5	67.7±5.0	67.7±2.5
360 분 후	71.1±7.5	71.1±5.0	71.1±2.5	71.0±7.5	71.0±5.0	71.0±2.5
390 분 후	74.2±7.5	74.2±5.0	74.2±2.5	74.0±7.5	74.0±5.0	74.0±2.5
420 분 후	77.0±7.5	77.0±5.0	77.0±2.5	76.9±7.5	76.9±5.0	76.9±2.5
450 분 후	79.5±7.5	79.5±5.0	79.5±2.5	79.5±7.5	79.5±5.0	79.5±2.5
480 분 후	81.9±7.5	81.9±5.0	81.9±2.5	82.0±7.5	82.0±5.0	82.0±2.5
510 분 후	84.2±7.5	84.2±5.0	84.2±2.5	84.2±7.5	84.2±5.0	84.2±2.5
540 분 후	86.3±7.5	86.3±5.0	86.3±2.5	86.3±7.5	86.3±5.0	86.3±2.5
570 분 후	88.3±7.5	88.3±5.0	88.3±2.5	88.1±7.5	88.1±5.0	88.1±2.5
600 분 후	90.1±7.5	90.1±5.0	90.1±2.5	89.8±7.5	89.8±5.0	89.8±2.5
630 분 후	91.9±7.5	91.9±5.0	91.9±2.5	91.4±7.5	91.4±5.0	91.4±2.5
660 분 후	93.3±7.5	93.3±5.0	93.3±2.5	92.7±7.5	92.7±5.0	92.7±2.5
690 분 후	94.3±7.5	94.3±5.0	94.3±2.5	94.0±7.5	94.0±5.0	94.0±2.5
720 분 후	95.8±7.5	95.8±5.0	95.8±2.5	95.1±7.5	95.1±5.0	95.1±2.5

[0399]

[0400] 바람직하게는, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 방출 특성은 실질적으로 방출 매질의 pH 값과 무관하다. 즉, 바람직하게는, 인공 장액 중의 방출 프로파일은 실질적으로 인공 위액에서의 방출 프로파일에 상응한다. 바람직하게는, 소정의 시간 지점에서, 방출 프로파일은 서로 20% 이하, 더욱 바람직하게는 15% 이하, 더욱 더 바람직하게는 10% 이하, 훨씬 더 바람직하게는 7.5% 이하, 가장 바람직하게는 5.0% 이하, 특히 2.5% 이하로 편차가 생긴다.

[0401] 바람직하게는, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 균일한 방출 프로파일을 나타낸다. 바람직하게는, 약리학적 활성 화합물(A)의 방출 프로파일은 개체간에 균일(즉, 동일 방법으로부터 수득된 약제학적 투여형과 비교

시)하고/하거나, 단일 약제학적 투여형 내에서 균일하다(즉, 동일 약제학적 투여형의 단편을 비교시). 바람직하게는, 500mg의 피상을 각각 갖는 두 프로브를 비교할 때, 소정의 측정 시간 지점에서 방출된 화합물의 양은 20% 이하, 더욱 바람직하게는 15% 이하, 더욱 더 바람직하게는 10% 이하, 훨씬 더 바람직하게는 7.5% 이하, 가장 바람직하게는 5.0% 이하, 특히 2.5% 이하로 편차가 생긴다.

[0402] 바람직하게는, 본 발명에 따르는 투여형, 바람직하게는 정제의 전체 외부 표면은 물 및 성분(A)에 대해 침투가 능하고, 즉 바람직하게는 표면의 수 침투 특성은 어디에서나 동일하다. 이는, 바람직하게는, 투여형, 바람직하게는 정제가 적용될 경우 표면의 위치에서 물의 침투를 방해하는 장벽 효과를 갖는 물질로 부분적으로 피복되지 않음을 의미한다.

[0403] 바람직하게는, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 방출 프로파일은 저장시, 바람직하게는 승온, 예를 들어, 37°C에서 밀봉된 용기 중에서 3개월 동안 저장시 안정하다. 이와 관련하여, "안정한"은 초기 방출 프로파일과 저장 후 방출 프로파일과의 비교시, 소정의 시간 지점에서, 방출 프로파일은 서로 20% 이하, 보다 바람직하게는 15% 이하, 보다 더 바람직하게는 10% 이하, 훨씬 더 바람직하게는 7.5% 이하, 가장 바람직하게는 가장 5.0% 이하, 특히 2.5% 이하로 편차가 생긴다는 것을 의미한다(참조: 도 24).

[0404] 놀랍게도, 약제학적 투여형의 외부 형상을 변형시킴으로써 저장 안정성, 예를 들어, 방출 프로파일의 저장 안정성이 저장 전 비교가능한 방출 프로파일을 갖는 통상의 투여형과 비교시 증가될 수 있다는 것이 밝혀졌다.

[0405] 바람직하게는, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 명세서의 목적상 "성분(C)"로서 칭명되기도 하는 하나 이상의 중합체(C)를 함유한다. 바람직하게는, 약제학적 투여형은 하나 이상의 합성, 반합성 또는 천연 중합체(C)를 함유하고, 이는 약제학적 투여형의 상승된 파단강도(내파쇄성)에 상당히 기인한다. 명세서의 목적상, "반합성" 생성물은 천연 물질의 화학적 조작으로 생성된다.

[0406] 바람직하게는, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 기계적 특성, 특히 이의 파단강도는 중합체(C)의 존재에 상당히 의존하지만, 이의 단순한 존재는 상기 특성을 달성하기 위해 충분하지 않다. 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 유리한 특성, 특히 또한 이의 기계적 특성은 약제학적 투여형을 제조하기 위한 통상의 방법에 의해 약리학적 활성 화합물(A), 중합체(C) 및 임의로, 추가의 부형제를 간단히 처리함으로써 자동적으로 달성될 수 없다. 사실, 일반적으로 적합한 장치가 제조용으로 선택되어야 하고, 중요한 처리 파라미터, 특히 압력/힘, 온도 및 시간이 조정되어야 한다. 따라서, 통상의 장치가 사용될 경우라도 공정 프로토콜은 일반적으로 필요한 기준을 충족시키기 위해 개조되어야 한다.

[0407] 바람직하게는, 중합체(C)는 수용성이다. 바람직하게는, 중합체(C)는 실질적으로 분지되지 않는다.

[0408] 중합체(C)는 특별한 평균 분자량을 갖는 단일 형태의 중합체, 또는 상이한 중합체, 예를 들어, 2, 3, 4 또는 5개의 중합체, 예를 들어, 동일한 화학적 성질을 갖지만 상이한 평균 분자량을 갖는 중합체, 상이한 화학적 성질을 갖지만 동일한 평균 분자량을 갖는 중합체 또는 상이한 화학적 성질 및 상이한 분자량의 중합체의 혼합물(블렌드)을 포함할 수 있다.

[0409] 개별 중합체 또는 중합체의 배합물은 폴리알킬렌 옥사이드, 바람직하게는 폴리메틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드; 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리비닐 클로라이드, 폴리카보네이트, 폴리스티렌, 폴리비닐-피롤리돈, 폴리(알크)아크릴레이트, 폴리(하이드록시 지방산), 예를 들어, 폴리(3-하이드록시부티레이트-코-3-하이드록시발레레이트)(Biopol[®]), 폴리(하이드록시발레르산); 폴리카프로락톤, 폴리비닐 알콜, 폴리에스테르아미드, 폴리에틸렌 석시네이트, 폴리락톤, 폴리글리콜라이드, 폴리우레탄, 폴리아미드, 폴리락티드, 폴리아세탈(예: 임의로 변형된 측쇄를 갖는 폴리사카라이드), 폴리락티드/글리콜라이드, 폴리락톤, 폴리글리콜라이드, 폴리오르토에스테르, 폴리엔하이드라이드, 폴리에틸렌 글리콜과 폴리부틸렌 테레프탈레이트의 블록 중합체(Polyactive[®]), 폴리엔하이드라이드(Polifeprosan), 이들의 공중합체, 이들의 블록-공중합체 및 상기한 중합체 중의 둘 이상의 혼합물 또는 상기한 특성을 갖는 다른 중합체들을 포함하는 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0410] 바람직하게는, 중합체(C)는 폴리알킬렌 옥사이드, 더욱 바람직하게는 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드, 에틸렌 옥사이드-프로필렌 옥사이드 공중합화물을 포함하고, 이는, 예를 들어, 랜덤 공중합체, 교호 공중합체 또는 블록 공중합체 또는 상기한 것들의 혼합물일 수 있다.

[0411] 바람직하게는 $0.1 \cdot 10^6 \text{ g/mol}$ 이상, $0.2 \cdot 10^6 \text{ g/mol}$ 이상, $0.5 \cdot 10^6 \text{ g/mol}$ 이상, $1.0 \cdot 10^6 \text{ g/mol}$ 이상, $2.5 \cdot$

10^6 g/mol 이상, $5.0 \cdot 10^6 \text{ g/mol}$ 이상, $7.5 \cdot 10^6 \text{ g/mol}$ 이상 또는 $10 \cdot 10^6 \text{ g/mol}$ 이상, 바람직하게는 $1.0 \cdot 10^6 \text{ g/mol}$ 내지 $15 \cdot 10^6 \text{ g/mol}$ 의 중량 평균 분자량(M_w) 또는 점도 평균 분자량(M_v)을 갖는 고분자량 중합체가 특히 바람직하다. M_w 또는 M_v 의 적합한 측정 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 바람직하게는, M_v 은 유동학적 측정법을 사용하여 측정하고, M_w 는 적합한 상 위에서 겔 투과 크로마토그래피(GPC)를 사용하여 측정한다.

[0412] 바람직하게는, 중합체(C)의 분자량 분산도(M_w/M_v)는 2.5 ± 2.0 , 더욱 바람직하게는 2.5 ± 1.5 , 더욱 더 바람직하게는 2.5 ± 1.0 , 훨씬 더 바람직하게는 2.5 ± 0.8 , 가장 바람직하게는 2.5 ± 0.6 , 특히 2.5 ± 0.4 의 범위 내이다.

[0413] 중합체의 점도는 바람직하게는 25°C 에서 모델 RVF 브룩필드 점도계(스핀들 번호 2/회전 속도 2rpm)를 사용하여 5중량% 수용액 속에서 측정할 때, 4,500 내지 17,600cP이거나, 기술된 점도계(스핀들 번호 1 또는 3/회전 속도 10rpm)를 사용하여 2중량% 수용액에서 측정할 때, 400 내지 4,000cP이거나, 기술된 점도계(스핀들 번호 2/회전 속도 2rpm)를 사용하여 1중량% 수용액에서 측정할 때, 1,650 내지 10,000cP이다.

[0414] 중량 평균 분자량(M_w) 또는 점도 평균 분자량(M_v)이 $0.2 \cdot 10^6 \text{ g/mol}$ 이상, 더욱 바람직하게는 $0.3 \cdot 10^6 \text{ g/mol}$ 이상, 보다 더 바람직하게는 $0.4 \cdot 10^6 \text{ g/mol}$ 이상, 훨씬 더 바람직하게는 $0.5 \cdot 10^6 \text{ g/mol}$ 이상, 가장 바람직하게는 $1.0 \cdot 10^6 \text{ g/mol}$ 이상, 특히 $1.0 \cdot 10^6 \text{ g/mol}$ 내지 $15 \cdot 10^6 \text{ g/mol}$ 인 열가소성 폴리알킬렌 옥사이드, 예를 들어, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드 또는 이의 (블록-)공중합체가 가장 바람직하다.

[0415] 본 발명에 따르는 바람직한 양태에서, 중합체(C)는

[0416] - 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리비닐 클로라이드, 폴리카보네이트, 폴리스티렌, 폴리아크릴레이트, 폴리(하이드록시 지방산), 폴리카프로락톤, 폴리비닐 알콜, 폴리에스테르아미드, 폴리에틸렌 석시네이트, 폴리락톤, 폴리글리콜라이드, 폴리우레탄, 폴리비닐피롤리돈, 폴리아미드, 폴리락티드, 폴리락티드/글리콜라이드, 폴리락톤, 폴리글리콜라이드, 폴리오르토에스테르, 폴리엔하이드라이드, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리부틸렌 테레프탈레이트의 블록 중합체, 폴리엔하이드라이드, 폴리아세탈, 셀룰로스 에스테르, 셀룰로스 에테르 및 이들의 공중합체로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 바람직하지만 필수적이지 않게 중량 평균 분자량(M_w) 또는 점도 평균 분자량(M_v)이 $0.2 \cdot 10^6 \text{ g/mol}$ 이상인 하나 이상의 추가의 중합체와 함께,

[0417] 중량 평균 분자량(M_w) 또는 점도 평균 분자량(M_v)이 $0.2 \cdot 10^6 \text{ g/mol}$ 이상인 폴리알킬렌 옥사이드를 포함한다. 셀룰로스 에스테르 및 셀룰로스 에테르, 예를 들어, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스 등이 특히 바람직하다.

[0418] 바람직한 양태에서, 상기 추가의 중합체는 폴리알킬렌 옥사이드도 폴리알킬렌 글리콜도 아니다. 그럼에도 불구하고, 약제학적 투여형은, 예를 들어, 가소제로서 폴리알킬렌 글리콜을 함유할 수 있고, 약제학적 투여형은 바람직하게는 중합체의 3원 혼합물: 성분(C)+추가 중합체+가소제이다.

[0419] 바람직한 양태에서, 상기한 추가 중합체는 친수성 셀룰로스 에스테르 또는 셀룰로스 에테르, 바람직하게는 평균 점도 $100,000 \pm 50,000 \text{ mPas}$, 더욱 바람직하게는 $100,000 \pm 20,000 \text{ mPas}$ 를 갖는 바람직하게는 하이드록시프로필메틸셀룰로스이다.

[0420] 바람직하게는, 상기 추가의 중합체의 함량은, 폴리알킬렌 옥사이드의 총 중량을 기준으로 하여, 0.5 내지 25중량%, 더욱 바람직하게는 1.0 내지 20중량%, 더욱 더 바람직하게는 2.0 내지 17.5중량%, 훨씬 더 바람직하게는 3.0 내지 15중량%, 가장 바람직하게는 4.0 내지 12.5중량%, 특히 5.0 내지 10중량%에 달한다.

[0421] 바람직한 양태에서, 상기한 폴리알킬렌 옥사이드 및 상기한 추가의 중합체의 상대적 중량비는 20:1 내지 1:20, 더욱 바람직하게는 10:1 내지 1:10, 더욱 더 바람직하게는 7:1 내지 1:5, 훨씬 더 바람직하게는 5:1 내지 1:1, 가장 바람직하게는 4:1 내지 1.5:1, 특히 3:1 내지 2:1의 범위 내이다.

[0422] 바람직하게는, 상기한 추가의 중합체의 함량은, 약제학적 투여형의 총 중량을 기준으로 하여, 0.5 내지 25중량%, 더욱 바람직하게는 1.0 내지 20중량%, 더욱 더 바람직하게는 2.0 내지 22.5중량%, 훨씬 더 바람직하게는 3.0 내지 20중량%, 가장 바람직하게는 4.0 내지 17.5중량%, 특히 5.0 내지 15중량%에 달한다.

[0423] 특별한 이론에 결부시키고자 하지는 않지만, 추가의 중합체는 폴리알킬렌 옥사이드의 분자 쇄가, 예를 들어, 압

출에 의해 약제학적 투여형의 제조 도중에 부분적으로 손상되어 평균 분자량을 감소시킬지라도 약리학적 활성 화합물(A)의 방출에 최소 지연 효과를 보장하는 보충성 매트릭스 물질로서 작용할 수 있다고 간주된다. 또한, 추가의 중합체는, 특히 이의 방출 프로파일과 관련하여, 투여형의 저장 안정성에 기인하는 것으로 보인다.

[0424] 당업자에게 공지된 생리학적으로 허용되는 소수성 물질은 보충성 매트릭스 물질로서 사용될 수 있다. 중합체, 특히 바람직하게는 셀룰로스 에테르, 셀룰로스 에스테르 및/또는 아크릴 수지가 친수성 매트릭스 물질로서 바람직하게 사용된다. 에틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스, 폴리(메트)아크릴산 및/또는 이들의 유도체, 예를 들어, 이들의 염, 아마이드 또는 에스테르가 매트릭스 물질로서 매우 특히 바람직하게 사용된다. 소수성 물질, 예를 들어, 소수성 중합체, 왁스, 지방, 장쇄 지방산, 지방 알콜 또는 상응하는 에스테르 또는 에테르 또는 이의 혼합물로부터 제조된 매트릭스 물질이 또한 바람직하다. C12-C30 지방산 및/또는 C12-C30 지방 알콜의 모노- 또는 디글리세라이드 및/또는 왁스 또는 이들의 혼합물이 소수성 물질로서 특히 바람직하게 사용된다. 상기한 친수성 및 소수성 물질의 혼합물을 매트릭스 물질로서 사용할 수도 있다.

[0425] 바람직하게는, 중합체(C)의 총 함량은 바람직하게는, 약제학적 투여형의 총 중량의 5중량% 이상, 10중량% 이상, 15중량% 이상 또는 20중량% 이상, 보다 바람직하게는 30중량% 이상, 보다 더 바람직하게는 40중량% 이상, 가장 바람직하게는 50중량% 이상, 특히 60중량% 이상이다. 바람직한 양태에서, 중합체(C)의 함량은 약제학적 투여형의 총 중량의 약 20 내지 약 49중량%의 범위 내이다.

[0426] 바람직한 양태에서, 중합체(C)의 총 함량은 25 ± 20 중량%, 더욱 바람직하게는 25 ± 15 중량%, 가장 바람직하게는 25 ± 10 중량%, 특히 25 ± 5 중량%의 범위 내이다. 또 다른 바람직한 양태에서, 중합체(C)의 총 함량은 35 ± 20 중량%, 더욱 바람직하게는 35 ± 15 중량%, 가장 바람직하게는 35 ± 10 중량%, 특히 35 ± 5 중량%의 범위 내이다. 추가로 또 다른 바람직한 양태에서, 중합체(C)의 총 함량은 45 ± 20 중량%, 더욱 바람직하게는 45 ± 15 중량%, 가장 바람직하게는 45 ± 10 중량%, 특히 45 ± 5 중량%의 범위 내이다. 추가로 또 다른 바람직한 양태에서, 중합체(C)의 총 함량은 55 ± 20 중량%, 더욱 바람직하게는 55 ± 15 중량%, 가장 바람직하게는 55 ± 10 중량%, 특히 55 ± 5 중량%의 범위 내이다. 추가로 바람직한 양태에서, 중합체(C)의 총 함량은 65 ± 20 중량%, 더욱 바람직하게는 65 ± 15 중량%, 가장 바람직하게는 65 ± 10 중량%, 특히 65 ± 5 중량%의 범위 내이다. 추가로 바람직한 양태에서, 중합체(C)의 총 함량은 75 ± 20 중량%, 더욱 바람직하게는 75 ± 15 중량%, 가장 바람직하게는 75 ± 10 중량%, 특히 75 ± 5 중량%의 범위 내이다.

[0427] 바람직한 양태에서, 중합체(C)는 본 발명에 따르는 약제학적 투여형에 균일하게 분포된다. 바람직하게는, 중합체(C)는 약리학적 활성 화합물(A)이 매립되는 매트릭스를 형성한다. 특히 바람직한 양태에서, 약리학적 활성 화합물(A) 및 중합체(C)는 약제학적 투여형에 긴밀하고 균일하게 분포되어 약제학적 투여형이, 약리학적 활성 화합물(A)이 중합체(C)의 부재하에 존재하거나 중합체(C)가 약리학적 활성 화합물(A)의 부재하에 존재하는 임의의 단편을 함유하지 않도록 한다.

[0428] 약제학적 투여형이 필름 피복될 경우, 중합체(C)는 약제학적 투여형의 코어 중에 바람직하게는 균일하게 분포된다. 즉, 필름 피복물은 바람직하게는 중합체(C)를 함유하지 않는다. 그럼에도 불구하고, 필름 피복물은 그 자체로 물론 하나 이상의 중합체를 함유할 수 있으나, 바람직하게는 코어에 함유된 중합체(C)와 상이하다.

[0429] 바람직하게는, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 피복물, 바람직하게는 필름-피복물을 함유한다. 적합한 피복 물질은 당업자에게 공지되어 있다. 적합한 피복 물질은, 예를 들어, 상표명 Opadry® 및 Eudragit®하에 시판되고 있다.

[0430] 적합한 물질의 예는 셀룰로스 에스테르 및 셀룰로스 에테르, 예를 들어, 메틸셀룰로스(MC), 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 하이드록시프로필셀룰로스(HPC), 하이드록시에틸셀룰로스(HEC), 나트륨 카복시메틸셀룰로스(Na-CMC), 에틸셀룰로스(EC), 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트(HPMCP); 폴리(메트)아크릴레이트, 예를 들어, 아미노알킬메타크릴레이트 공중합체, 에틸아크릴레이트 메틸메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 메틸메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 메틸메타크릴레이트 공중합체; 비닐 중합체, 예를 들어, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐아세테이트프탈레이트, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐아세테이트; 및 천연 필름 형성제, 예를 들어, 셀락을 포함한다.

[0431] 특히 바람직한 양태에서, 피복물은 수용성이다. 바람직하게는, 피복물은 폴리비닐 알콜, 예를 들어, 가수분해된 폴리비닐 알콜-파트에 기초하고, 추가로 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어, 마크로콜 3350, 및/또는 안료를 함유할 수 있다.

- [0432] 약제학적 투여형의 피복물은 이의 저장 안정성을 증가시킬 수 있다.
- [0433] 피복물은 위액에 대해 내성일 수 있고, 방출 환경의 pH 값의 함수로서 용해될 수 있다. 이 피복물에 의해, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형이 용해되지 않고 위를 통과하고, 활성 화합물은 단지 장에서 방출된다는 것을 보장할 수 있다. 위액에 내성인 피복물은 바람직하게는 5 내지 7.5의 pH 값에서 용해된다. 활성 화합물의 지연 방출 및 위액에 내성인 피복물의 적용을 위한 상응하는 물질 및 방법은 당업자에게, 예를 들어, 문헌[참조: "Coated Pharmaceutical dosage forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" by Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1st edition, 1998, Medpharm Scientific Publishers]으로부터 공지되어 있다.
- [0434] 놀랍게도, 약제학적 투여형의 외부 형상은 투여형의 통상의 형상으로부터 편차가 생길 수 있지만, 약제학적 투여형은 용이하게 필름 피복될 수 있다는 것이 밝혀졌다. 예를 들어, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형이 H-폴런저에 의해 성형될 경우, 당업자들은 상당한 스테플링 또는 스테킹 및 쌍 형성이 적합한 장치로 투여형 위에 피복 물질을 분무할 경우 발생한다고 기대한다. 이러한 투여형의 스테킹 및 응집은 피복물 성능을 악화시키고, 따라서, 필름 품질을 악화시킨다. 그러나, 놀랍게도 심지어 불규칙한 형상을 갖는 약제학적 투여형조차도 원활하게 피복될 수 있다는 것이 밝혀졌다.
- [0435] 특히 바람직한 양태에서,
- [0436] - 약제학적 투여형은, 바람직하게는 압출에 의해 열성형되고/되거나;
- [0437] - 약제학적 투여형의 표면 부분은 볼록하고, 이의 표면의 다른 부분은 오목하고/하거나;
- [0438] - 약리학적 활성 화합물(A)은 향정신적으로 작용하는 물질, 바람직하게는 진통제, 보다 바람직하게는 오피오이드, 흥분제, 정신 안정제(예: 바르비투레이트 및 벤조디아제핀) 및 기타 최면제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 약물이고/이거나;
- [0439] - 약리학적 활성 화합물(A)의 함량은, 투여형의 총 중량을 기준으로 하여, 0.5중량% 이상이고/이거나;
- [0440] - 중합체(C)는 중량 평균 분자량이 200,000g/mol 이상, 바람직하게는 500,000g/mol 이상, 더욱 바람직하게는 1,000,000 내지 10,000,000g/mol의 범위내인 폴리알킬렌 옥사이드이고/이거나;
- [0441] - 폴리알킬렌 옥사이드의 함량은, 투여형의 총 중량을 기준으로 하여, 15중량% 이상이고/이거나;
- [0442] - 오피오이드는 폴리알킬렌 옥사이드, 즉 폴리알킬렌 옥사이드에 의해 형성된 매트릭스에 매립되고/되거나;
- [0443] - 약제학적 투여형은 가소제, 바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜을 함유하고/하거나;
- [0444] - 상기한 가소제의 함량은, 투여형의 총 중량을 기준으로 하여, 5중량% 이상이고/이거나;
- [0445] - 중합체(C) 이외에, 약제학적 투여형이 셀룰로스 에테르, 셀룰로스 에스테르 및 아크릴레이트, 바람직하게는 HPMC로 이루어진 그룹으로부터 선택된 추가의 중합체를 함유하고/하거나;
- [0446] - 상기한 추가의 중합체의 함량이, 투여형의 총 중량을 기준으로 하여, 1중량% 이상이고/이거나;
- [0447] - 약제학적 투여형은 산화방지제, 바람직하게는 α -토코페롤을 함유하고/하거나;
- [0448] - 상기한 산화방지제의 함량은, 투여형의 총 중량을 기준으로 하여, 0.05중량% 이상이고/이거나;
- [0449] - 약제학적 투여형은 하루에 1번 또는 하루에 두 번 경구 투여되도록 개조되고/되거나;
- [0450] - 약제학적 투여형은 피복물, 바람직하게는 필름 피복물을 함유한다.
- [0451] 약리학적 활성 화합물(A) 및 중합체(C) 이외에, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 추가의 성분, 예를 들어, 통상의 약제학적 부형제를 함유할 수 있다.
- [0452] 바람직한 양태에서, 약제학적 투여형은 명세서의 목적상 "성분(D)"로서 칭명되기도 하는 하나 이상의 천연, 반합성 또는 합성 왁스(D)를 함유한다. 바람직한 왁스는 연화점이 50°C 이상, 보다 바람직하게는 55°C 이상, 훨씬 보다 바람직하게는 60°C 이상, 가장 바람직하게는 65°C 이상, 특히 70°C 이상인 왁스이다.
- [0453] 카르나우바 왁스 및 밀랍이 특히 바람직하다. 카르나우바 왁스는 매우 특히 바람직하다. 카르나우바 왁스는 카르나우바 야자나무의 잎으로부터 수득된 천연 왁스이고, 연화점은 80°C 이상이다. 왁스 성분이 추가로 함유될 경우, 이의 함량은 약제학적 투여형의 목적하는 기계적 특성이 달성되도록 하기에 충분히 높다.

- [0454] 명세서의 추가의 목적상, 또한 "성분(B)"로서 칭명되기도 하는, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형에 함유될 수 있는 보조 물질(B)은 고체 약제학적 투여형의 제형화에 통상적인 공지된 보조 물질이다.
- [0455] 보조 물질(B)의 예는 가소제, (추가의) 매트릭스 물질, 산화방지제 등이다.
- [0456] 적합한 가소제는 트리아세틴 및 폴리에틸렌 글리콜, 바람직하게는 저분자량 폴리에틸렌 글리콜(예: 마크로콜 6000)을 포함한다.
- [0457] 매트릭스 물질은 활성 화합물 방출에 영향을 미치는 보조 물질, 바람직하게는 소수성 또는 친수성, 바람직하게는 친수성 중합체, 매우 특히 바람직하게는 하이드록시프로필메틸셀룰로스 및/또는 산화방지제이다. 중합체, 특히 바람직하게는 셀룰로스 에테르, 셀룰로스 에스테르 및/또는 아크릴 수지가 친수성 매트릭스 물질로서 바람직하게 함유된다. 에틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스, 폴리(메트)아크릴산 및/또는 이들의 유도체, 예를 들어, 이들의 공중합체, 염, 아마이드 또는 에스테르는 매트릭스 물질로서 매우 특히 바람직하게 함유된다.
- [0458] 적합한 산화방지제는 아스코르브산, 부틸하이드록시아니솔(BHA), 부틸하이드록시톨루엔(BHT), 아스코르브산염, 모노티오글리세롤, 인산, 비타민 C, 비타민 E 및 이들의 유도체, 코니페릴 벤조에이트, 노르디하이드로구아자레트산, 갈루산 에스테르, 중아황산나트륨, 특히 바람직하게는 부틸하이드록시톨루엔 또는 부틸하이드록시아니솔 및 α -토코페롤이다. 산화방지제는, 약제학적 투여형의 총 중량을 기준으로 하여, 바람직하게는 0.01 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.03 내지 5중량%의 양으로 사용된다.
- [0459] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 바람직한 조성물 X_1 내지 X_4 는 이하 표에 요약된다:

중량-%	X_1	X_2	X_3	X_4
성분 (A)	26.5±25	26.5±20	26.5±15	26.5±13
폴리알킬렌 옥사이드(예: PEO)	46.5±25	46.5±17	46.5±12	46.5±10
셀룰로스 에스테르 또는 에테르(예: HPMC)	14±7	14±5	14±2.5	14±0.5
가소제(예: PEG)	12.5±10	12.5±7	12.5±5	12.5±3
산화방지제(예: α -토코페롤)	0.125±0.12	0.125±0.1	0.125±0.05	0.125±0.03

- [0460]
- [0461] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 이하 보다 상세히 설명되는 상이한 방법에 의해 생성될 수 있고; 본 발명은 또한 이하 기술된 임의의 방법에 의해 수득가능한 약제학적 투여형에 관한 것이다:
- [0462] 일반적으로, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 제조방법은 바람직하게는
- [0463] (a) 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B) 및/또는 성분(D)를 혼합하는 단계,
- [0464] (b) 임의로, 단계(a)로터 수득된 혼합물에 바람직하게는 열 및/또는 힘을 인가하여(이때, 제공된 열의 양은 바람직하게는 성분(C)를 이의 연화점으로 가열하기에 충분하지 않다) 단계(a)로부터 수득된 혼합물을 미리 형성시키는 단계,
- [0465] (c) 혼합물에 열과 힘을 인가하여(이때, 열은 힘을 적용하는 동안 및/또는 적용하기 전에 공급할 수 있고 제공된 열의 양은 적어도 성분(C)를 이의 연화점으로 가열하기에 충분하다) 경화시키는 단계,
- [0466] (d) 임의로, 경화된 혼합물을 싱글레이팅(singulating)하는 단계,
- [0467] (e) 임의로, 약제학적 투여형을 성형하는 단계 및
- [0468] (f) 임의로 필름 피복물을 제공하는 단계를 포함한다.
- [0469] 열은 직접 또는 초음파의 도움으로 공급될 수 있다. 힘은 인가될 수 있고/있거나 약제학적 투여형은, 예를 들면, 직접 정제화에 의해 또는 적합한 압출기, 특히 2축이 장착된 축 압출기(2축 압출기) 또는 유성 기어 압출기(planetary gear extruder)의 도움으로 성형될 수 있다.
- [0470] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 성형은 특히 중요하다. 약제학적 투여형의 최종 형상은 열 및 힘을 인가하여 혼합물을 경화시키는 동안(단계(c)) 또는 후속적 단계(단계(e))에서 제공될 수 있다. 두 경우에, 모든 성분의 혼합물은 바람직하게는 플라스틱화 상태로 존재한다. 즉, 바람직하게는, 성형은 적어도 성분(C)의 연화점 이상의 온도에서 수행된다.
- [0471] 성형은, 예를 들어, 적합한 형상의 다이 및 플런저를 포함하는 정제화 프레스에 의해 수행될 수 있다. 바람직하게는, 플런저는 약제학적 투여형의 단면이 H 형상을 가정하도록 하는 H-플런저이다.

- [0472] 하기의 방법 변형이 특히 바람직하다:
- [0473] 방법 변형 1:
- [0474] 당해 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 바람직하게는 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B) 및/또는 성분(D)를 혼합하고, 임의로 과립화 후, 생성되는 혼합물을 열에의 선행 및/또는 동시 노출과 함께 힘을 인가하여 성형하여 약제학적 투여형을 수득함으로써 압출기를 사용하지 않고 바람직하게 제조된다.
- [0475] 약제학적 투여형을 제조하기 위한 이러한 가열 및 힘의 인가는 압출기의 사용 없이 진행된다.
- [0476] 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B) 및/또는 성분(D)는 당업자에게 공지된 혼합기로 혼합한다. 혼합기는, 예를 들면, 롤 혼합기, 진탕 혼합기, 전단 혼합기 또는 강제 혼합기일 수 있다.
- [0477] 수득된 혼합물은 바람직하게는 열에의 선행 및/또는 동시 노출과 함께 힘을 인가하여 본 발명에 따르는 약제학적 투여형으로 직접 성형한다. 예를 들면, 혼합물은 직접 정제화에 의해 정제로 형성될 수 있다. 열에의 선행 노출과 함께 직접 정제화로, 압축될 물질은 성분(C)의 연화점 이상으로, 바람직하게는 이의 용점으로 정제화 직전에 가열시킨 후, 압축시킨다. 열의 동시 인가와 함께 직접 정제화시키는 경우, 압출 형성될 혼합물을 타정기, 즉 하부 펀치, 상부 펀치 및 다이의 도움으로 중합체 성분(C)의 연화점 이상으로 가열한 후, 압축 형성시킨다.
- [0478] 이 방법은 또한 소결 방법으로서 간주될 수 있고, 이렇게 수득된 투여형은 소결된 투여형으로서 간주될 수 있다. 이와 관련하여, 소결은 적합하게 가열될 경우, 결정화물을 함께 성장시킴으로써 결정성, 과립상 또는 분말화 물질의 고화를 의미한다. 함께 성장은, 예를 들어, 확산(고체/고체-반응)에 의해 일어날 수 있다. 소결된 구조는 당해 기술 분야에 공지된 방법, 예를 들어, (전자)현미경으로 분석될 수 있다. 투여형이 다수 성분을 함유함에 따라, 소결 방법은 바람직하게는 성분 중의 하나가 고융점 성분인 용융물, 습윤물 및 피복물을 포함하는 소위 "융합 소결"이다. 아래로 냉각시킬 경우, 용융된 성분은 (재)고화된다. 바람직한 양태에서, 성분(C)는 기타 성분이 소정의 조건하에 용융되지 않는 동안 용융되는 성분이다. 그럼에도 불구하고, 기타 성분들은 - 필수적이지는 않지만- 적어도 부분적으로 용융된 성분(C)에 용해될 수 있다.
- [0479] 상부 펀치, 하부 펀치 및 다이를 갖는 타정기를 사용하는 상기 방법에 의해, 예를 들어, 모든 성분의 분말 혼합물을, 예를 들어, 80℃의 온도에서 압축시킬 수 있고, 예를 들면, 2kN 또는 4kN의 힘에 의해 유도된 압력은, 예를 들면, 15초 동안 유지된다.
- [0480] 수득되는 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B) 및/또는 성분(D)의 혼합물은 또한 우선 과립화한 후, 열에의 선행 및/또는 동시 노출과 함께 힘을 인가하여 본 발명에 따르는 약제학적 투여형으로 성형할 수 있다.
- [0481] 과립화는 습윤 과립화 또는 용융 과립화에 의해 공지된 과립화기로 수행할 수 있다.
- [0482] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형을 제조하기 위한 상기한 각각의 방법 단계, 특히 가열 단계 및 힘의 동시 또는 후속적 인가는 압출기의 사용 없이 진행된다.
- [0483] 방법 변형 2:
- [0484] 당해 방법 변형에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 압출기의 도움으로, 바람직하게는 압출물의 관찰가능한 결과적 변색 없이, 열성형에 의해 제조된다.
- [0485] 이러한 열성형에 의해 유발된 변색의 정도를 조사하기 위해, 약제학적 투여형을 구성하는 출발 성분들의 혼합물의 색상을 색 부여 성분, 예를 들면, 착색 안료 또는 본질적으로 착색 성분(예: α -토코페롤)의 첨가 없이 먼저 측정한다. 이어서, 당해 조성물을 본 발명에 따라 열성형시키고, 이때 압출물의 냉각을 포함하는 모든 방법 단계는 불활성 가스 대기하에 수행한다. 비교용으로, 동일한 조성물은 동일한 방법을 사용하지만 불활성 가스 대기없이 제조한다. 착색은 출발 조성물로부터 본 발명에 따라 제조된 약제학적 투여형 및 비교용으로 제조된 약제학적 투여형의 색상을 측정한다. 측정은 문헌[참조: "Munsell Book of Colour" from Munsell Colour Company Baltimore, Maryland, USA, 1966 edition]의 도움하에 수행한다. 본 발명에 따라 열성형된 약제학적 투여형의 색상이 식별 번호 N 9.5의 색상을 갖지만, 기껏해야 식별 번호 5Y 9/1의 색상을 갖는 경우, 열성형은 "변색 없음"으로서 분류된다. 약제학적 투여형이 문헌[참조: "Munsell Book of Colour"]에 따라 측정된 바와 같이 식별 번호 5Y 9/2 이상의 색상을 가질 때, 열성형은 "변색됨"으로 분류된다.

- [0486] 놀랍게도, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 전체 제조 방법이 열성형하기 위한 압출기에 의해 불활성 가스 대기하에, 바람직하게는 질소 대기하에 수행되는 경우 상기 분류에 따라 분류된 변색을 나타내지 않는다.
- [0487] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형을 제조하기 위한 본 발명에 따르는 당해 변형은
- [0488] (z) 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B) 및/또는 성분(D)를 혼합하고,
- [0489] (y) 수득된 혼합물을 성분(C)의 연화점 이상으로 압출기 속에서 가열하고, 힘을 인가하여 압출기의 유출 오리피스(outlet orifice)를 통해 압출되고(y),
- [0490] (x) 여전히 가소성 압출물을 싱글레이팅하고, 약제학적 투여형으로 형성시키거나,
- [0491] (w) 냉각되고 임의로 재가열된 싱글레이팅된 압출물을 약제학적 투여형으로 형성시킴을 특징으로 하고,
- [0492] 이때, 방법 단계(y) 및 단계(x) 및 임의로 방법 단계(z) 및 단계(w)는 불활성 가스 대기하에, 바람직하게는 질소 대기하에 수행된다.
- [0493] 방법 단계(z)에 따르는 성분의 혼합은 압출기 속에서도 또한 진행할 수 있다.
- [0494] 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B) 및/또는 성분(D)는 당업자에게 공지된 혼합기 속에서 혼합할 수도 있다. 혼합기는, 예를 들면, 롤 혼합기, 진탕 혼합기, 전단 혼합기 또는 강제 혼합기일 수 있다.
- [0495] 잔류 성분과의 블렌딩 전에, 성분(C) 및/또는 성분(D)는 바람직하게는 본 발명에 따라 산화방지제와 함께 제공된다. 이는 2개의 성분, 성분(C)와 산화방지제를 혼합함으로써, 바람직하게는 산화방지제를 고도의 휘발성 용매 속에 용해시키거나 현탁시키고, 당해 용액 또는 현탁액을 성분(C) 및 임의로 존재하는 성분(D)와 균질하게 혼합하고, 바람직하게는 불활성 가스 대기하에 건조시켜 용매를 제거함으로써 진행할 수 있다.
- [0496] 성분(C)의 연화점 이상으로 압출기 속에서 가열된 바람직하게는 용융된 혼합물은 압출기로부터 하나 이상의 보어(bore)를 갖는 다이를 통해 압출시킨다.
- [0497] 본 발명에 따르는 방법은 적합한 압출기, 바람직하게는 축 압출기의 사용을 필요로 한다. 2개의 축이 장착된 축 압출기(2축 압출기)가 특히 바람직하다.
- [0498] 압출은 바람직하게는 압출에 기인하는 스트랜드의 팽창이 바람직하게는 50% 이하, 즉, 예를 들어, 직경 6mm의 구멍을 갖는 다이를 사용할 때, 압출된 스트랜드의 직경이 9mm 이하이어야 하도록 수행한다. 보다 바람직하게는, 스트랜드의 팽창은 40% 이하, 훨씬 보다 바람직하게는 35% 이하, 가장 바람직하게는 30% 이하, 특히 25% 이하이다. 놀랍게도, 압출기 속에서 압출된 물질이 특정 제한치를 초과하는 기계적 스트레스에 노출될 때, 스트랜드의 상당한 팽창이 일어남으로써 압출된 스트랜드의 성질, 특히 이의 기계적 성질의 바람직하지 않은 불규칙성을 유발하는 것으로 밝혀졌다.
- [0499] 바람직하게는, 압출은 물의 부재하에, 즉 물을 첨가하지 않고 수행한다. 그러나, 미량의 물(예: 대기 습도에 의해 유발됨)은 존재할 수 있다.
- [0500] 압출기는 바람직하게는 2개 이상의 온도 구역을 포함하고, 적어도 성분(C)의 연화점까지 혼합물을 가열하는 것은 공급 구역 및 임의로 혼합 구역으로부터의 다운스트림인 제1 구역에서 진행한다. 혼합물의 처리량(throughput)은 바람직하게는 2.0kg 내지 8.0kg/h이다.
- [0501] 적어도 성분(C)의 연화점으로 가열한 후, 용융된 혼합물을 축에 의해 운반하고, 추가로 균질화시키거나, 압축시키거나 밀집시, 압출기 다이로부터의 출현 직전, 최소 압력 5bar, 바람직하게는 7.5bar 이상, 더욱 바람직하게는 10bar 이상, 보다 더 바람직하게는 12.5bar 이상, 훨씬 더 바람직하게는 15bar 이상, 가장 바람직하게는 17.5bar 이상, 특히 20bar 이상을 나타내고, 다이가 포함하는 보어의 수에 따라 압출된 스트랜드(들)로서 다이를 통해 압출시킨다.
- [0502] 바람직한 양태에서, 다이 헤드 압력은 25 내지 85bar의 범위 내이다. 다이 헤드 압력은 특히, 다이 기하학, 온도 프로파일 및 압출 속도에 의해 조정할 수 있다.
- [0503] 다이 기하학 또는 보어의 기하학은 자유롭게 선택 가능하다. 다이 또는 보어는 원형, 타원형 또는 타원형 단면을 가질 수 있고, 원형 단면의 직경은 바람직하게는 0.1mm 내지 15mm이고, 타원형 단면은 바람직하게는 최대 세로로 21mm 연장되고 가로로 10mm 연장된다. 바람직하게는, 다이 또는 보어는 원형 단면을 갖는다. 본 발명에 따라 사용된 압출기의 케이싱(casing)은 가열하거나 냉각시킬 수 있다. 상응하는 온도 조절, 즉 가열 또는 냉

각은 압출될 혼합물이 적어도 성분(C)의 연화점에 상응하는 평균 온도(생성물 온도)을 갖고 가공될 약리학적 활성 화합물(A)이 손상될 수 있는 온도 이상으로 상승하지 않도록 정한다. 바람직하게는, 압출될 혼합물의 온도는 180℃ 미만, 바람직하게는 150℃ 미만으로, 그러나 적어도 성분(C)의 연화점으로 조정한다. 통상적인 압출 온도는 120℃ 및 130℃이다.

[0504] 바람직한 양태에서, 압출기 토크는 25 내지 55N/m 범위 내이다. 압출기 토크는 특히 다이 기하학, 온도 프로파일 및 압출 속도에 의해 조정할 수 있다.

[0505] 용융된 혼합물의 압출 및 임의로 압출된 스트랜드(들)의 냉각 후, 압출물은 바람직하게는 싱글레이팅시킨다. 이러한 싱글레이션(singulation)은 바람직하게는 회전(revolving) 또는 회전 나이프(rotating knives), 물 제트 절단기, 와이어, 블레이드에 의해 또는 레이저 절단기에 의해 압출물을 절단함으로써 수행할 수 있다.

[0506] 불활성 가스 대기는 중간체 또는 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 임의로 싱글레이팅된 압출물 또는 최종 형상의 최종 저장에 필수적이지는 않다.

[0507] 싱글레이팅된 압출물은 약제학적 투여형에 최종 형상을 부여하기 위해 종래의 방법으로 펠렛화시키거나 정제로 압축 형성시킬 수 있다. 그러나, 또한 압출된 스트랜드를 싱글레이팅시키고, 이들을 이의 외부 슬리브에서 대향 오목부를 포함하는 반대회전 캘린더 롤에 의해 최종 형상, 바람직하게는 정제로 형성하고, 이들을 종래의 방법으로 싱글레이팅시킬 수 없다.

[0508] 임의로 싱글레이팅된 압출물이 최종 형상으로 즉시 형성되지 않고 대신 저장을 위해 냉각되어야 한다면, 저장 기간 후, 불활성 가스 대기, 바람직하게는 질소 대기가 제공되어야 하고, 가소화 및 약제학적 투여형을 수득하기 위한 최종 성형로의 최종 성형까지 저장된 압출물의 가열 동안 유지되어야 한다.

[0509] 압출기 및 이의 기하학에서 운반 장치의 회전 속도를 조절함으로써 그리고 가소화된 혼합물의 압출을 위해 필요한 압력이 바람직하게는 압출 바로 직전에 압출기 속에서 증가되는 방식으로 유출구 오리피스를 수치화함으로써 압출기에서 적어도 가소화된 혼합물로의 힘의 인가를 조정한다. 내파쇄성이 400N 이상, 바람직하게는 500N 이상인 약제학적 투여형을 제조하기 위해 각각의 특정한 조성물에 필요한 압출 파라미터는 간단한 사전 시험으로 설정할 수 있다.

[0510] 예를 들면, 압출은 축 직경 27mm의 타입 마이크로(Micro) 27 GL 40 D[제조사: 라이스트리츠(Leistritz), 소재지: 독일 누렘베르크]의 2축-압출기로 수행할 수 있다. 이심 팔단(eccentric end)을 갖는 축을 사용할 수 있다. 직경 8mm의 원형 보어를 갖는 가열가능한 다이를 사용할 수 있다. 전체 압출 방법은 질소 대기하에 수행되어야 한다. 압출 파라미터는, 예를 들면, 하기 값으로 조정할 수 있다: 축 회전 속도: 100Upm, 처리량: 4kg/h; 생성물 온도: 125℃; 및 자켓 온도: 120℃.

[0511] 방법 변형 3:

[0512] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형을 제조하기 위한 당해 방법 변형으로, 에너지를 성분의 혼합물에 초음파에 의해 공급한다.

[0513] 무엇보다도 적어도 성분(A) 및 성분(C)(= 결합제)의 균질한 혼합물을 제조한다. 추가의 보조 물질, 예를 들면, 충전제, 가소제, 슬립제 또는 염료를 당해 혼합물에 도입할 수도 있다. 저분자량 폴리에틸렌 글리콜은 바람직하게는 가소제로서 사용한다.

[0514] 혼합은 종래의 혼합기에 의해 수행할 수 있다. 적합한 혼합기의 예로는 텀블러, 드럼 또는 회전 혼합기로서 공지되기도 한 롤 혼합기, 컨테이너 혼합기, 배럴 혼합기(드럼 후프 혼합기 또는 텀블링 혼합기) 또는 진탕 혼합기, 진단 혼합기, 강제 혼합기, 플로우 바(ploughbar) 혼합기, 유성 혼련기-혼합기, Z 혼련기, 시그마 혼련기, 유체 혼합기 또는 고강도 혼합기가 있다.

[0515] 적합한 혼합기의 선택은 특히 혼합될 물질의 유동성 및 응집성에 의해 결정된다.

[0516] 이어서, 혼합물을 성형시킨다. 혼합물은 바람직하게는 초음파처리 동안 또는 이후, 바람직하게는 압축에 의해 형성된다.

[0517] 초음파처리 동안, 특히 혼합물과 초음파 장치의 음파 전달 봉(sonotrode)이 직접 접촉되는 것이 바람직하다.

[0518] 초음파처리 동안, 1kHz 내지 2MHz, 바람직하게는 15 내지 40kHz의 주파수가 유지되어야 한다. 초음파처리는 중

합체(C)의 연화가 성취될 때까지 수행해야 한다. 이는 바람직하게는 수초 내에, 특히 바람직하게는 0.1 내지 5 초, 바람직하게는 0.5 내지 3초 내에 성취된다.

[0519] 초음파처리 및 힘의 인가는 균일한 에너지 수송을 보장하여 빠르고 균질한 혼합물의 소결을 일으킨다. 이러한 방식으로, 내파쇄성이 400N 이상, 바람직하게는 500N 이상이어서 분쇄될 수 없는 약제학적 투여형이 수득된다.

[0520] 성형을 수행하기 전에, 혼합물을 혼합 공정 후 과립화한 후, 수득된 과립을 초음파처리 및 힘의 인가에 의해 약제학적 투여형으로 성형한다.

[0521] 과립화는 당업자에게 공지된 기계 및 장치로 수행할 수 있다.

[0522] 과립화를 습윤 과립화로 수행하면, 물 또는 수용액, 예를 들면, 에탄올/물 또는 이소프로판올/물을 과립화 액체로서 사용할 수 있다.

[0523] 혼합물 또는 이로부터 제조된 과립은 또한 추가 성형을 위해 용융 압출에 적용할 수도 있고, 여기서 혼합물은 초음파처리 및 힘에 노출로 용융물로 전환시킨 후, 다이를 통해 압출시킨다. 이러한 방식으로 수득된 스트랜드(들)는 공지된 장치를 사용하여 목적하는 길이로 싱글레이팅될 수 있다. 이러한 방식으로 싱글레이팅된 형성된 물품은 임의로 추가로 초음파처리 및 힘의 인가로 최종 형상으로 전환시킬 수 있다.

[0524] 약제학적 투여형을 수득하기 위한 최종 성형은 바람직하게는 적절한 금형에서 힘을 인가하여 진행한다.

[0525] 상기 기재된 형성된 물품은 혼합물 또는 초음파처리 및 힘의 인가에 의해 이로부터 제조된 과립을 초기에 가소화시키고, 적합한 다이를 통해 압출시켜 캘린더링 공정에 따라 제조할 수도 있다. 이어서, 이들 압출물을 바람직하게는 힘을 인가하여 2개의 반대회전 성형 롤 사이에서 최종 형상으로 성형한다.

[0526] 이미 언급한 바대로, 약리학적 활성 화합물(A) 및 중합체(C)를 포함하는 혼합물을 사용함으로써 약제학적 투여형의 최종 형상을 수득하기 위한 성형은 바람직하게는 힘을 인가하여 직접 압축에 의해 분말 형태로 진행하고, 여기서 당해 혼합물의 초음파처리는 힘의 인가 전에 또는 인가 동안 제공된다. 힘은 기껏해야 약제학적 투여형, 예를 들면, 정제를 성형하기 위해, 또는 과립을 상응하는 최종 형상으로 압축 형성시키기 위해 통상적으로 사용되던 힘이다.

[0527] 본 발명에 따라 제조된 정제는 또한 다층 정제일 수 있다.

[0528] 다층 정제의 경우에, 적어도 약리학적 활성 화합물(A)을 함유하는 층은 초음파 처리되고, 힘에 노출되어야 한다.

[0529] 상응하는 필요한 힘의 인가는 압출기 롤 또는 캘린더 롤에 의해 혼합물에 인가할 수도 있다. 바람직하게는, 약제학적 투여형의 성형은 약제학적 투여형의 성분들의 분말 혼합물 또는 이로부터 형성된 상응하는 과립을 직접 압축 형성하여 진행하고, 여기서 초음파처리는 바람직하게는 성형 동안 또는 전에 진행한다. 이러한 노출은 중합체(C)가 연화될 때까지 계속하고, 이는 통상적으로 1초 미만 내지 기껏해야 5초 내에 성취된다.

[0530] 적합한 압출기는, 예를 들면, 편평한 압축기 표면을 갖는 브랜슨(Branson) WPS, 94-003-A, 뉴메티컬(pneumatical)[제조사: 브랜슨 울트라샬(Branson Ultrashall), 소재지: 독일 다이트젠바흐 소재]이다. 적합한 생성기(2,000W)는, 예를 들면, 직경이 12mm인 음파 전달 봉을 갖는 브랜슨 PG-220A, 94-001-A 유사물[제조사: 브랜슨 울트라샬]이다. 직경 12mm의 다이를 사용할 수 있고, 다이의 하부는 편평한 압축-표면을 갖고 직경이 12mm인 하부 편치에 의해 형성될 수 있다. 가소화에 적합한 파라미터는 주파수: 20kHz; 진폭: 50%; 힘: 250N이다. 초음파처리 및 음파 전달 봉에 의한 힘의 인가는, 예를 들면, 0.5초 동안 유지시킬 수 있고, 바람직하게는 두 효과는 동시에 일어난다.

[0531] 방법 변형 4:

[0532] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형을 제조하기 위한 당해 방법 변형으로, 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B), 예를 들면, 산화방지제, 가소제 및/또는 지연 방출 보조 물질, 및 임의로 성분(D)를 유성-기어 압출기에 의해 가공하여 본 발명에 따르는 약제학적 투여형을 수득한다.

[0533] 유성-기어 압출기는 공지되어 있고, 특히 문헌[참조: Handbuch der Kunststoff-Extrusionstechnik I(1989) "Grundlagen" in Chapter 1.2 "Klassifizierung von Extrudern", pages 4 to 6]에 상세히 기재되어 있다. 상

응하는 설명은 본원에서 참조문헌으로서 이해되고, 설명의 일부로 간주된다.

- [0534] 혼합물은 유성-기어 압출기의 공급 구역으로 운반한다. 성분(C)의 연화점 이상으로 가열함으로써, 혼합물을 용융시키고 용융된 혼합물을 중앙 스펜들(3)과 유성 스펜들(4)의 상호작용으로 중앙 스펜들의 영역, 즉 압출 구역으로 운반시키고, 추가로, 다이가 얼마나 많은 보어들을 포함하는지에 따라 압출된 스트랜드(들)로서 다이(8)를 통해 균질화시키고, 압축시키거나 밀착시키고 압출시킨다. 다이 기하학 또는 보어의 기하학은 자유롭게 선택 가능하다. 다이 또는 보어는 원형, 타원형 또는 타원형 단면을 가질 수 있고, 원형 단면의 직경은 바람직하게는 0.1mm 내지 15mm이고, 타원형 단면은 바람직하게는 최대 세로로 21mm 연장되고 가로로 10mm 연장된다. 압출 다이는 슬롯 다이의 형태를 취할 수도 있다. 바람직하게는, 다이 또는 보어는 원형, 타원형 또는 타원형 단면을 갖는다. 본 발명에 따라 사용된 유성-기어 압출기의 케이싱(6) 및 중앙 스펜들은 모두 가열하거나 냉각시킬 수 있다. 상응하는 온도 조절, 즉 가열 또는 냉각은 압출될 혼합물이 성분(C)의 연화점에 상응하는 평균 온도를 나타내고 가공될 성분(A)이 손상될 수 있는 온도 이상으로 상승하지 않도록 정한다. 바람직하게는, 압출될 혼합물의 온도는 180℃ 미만, 바람직하게는 150℃ 미만으로, 그러나 적어도 성분(C)의 연화점으로 조정한다.
- [0535] 용융된 혼합물의 압출 및 임의로 압출된 스트랜드(들)의 냉각 후, 압출물은싱글레이팅시킨다. 이러한 싱글레이션은 바람직하게는 회전 또는 회전 나이프, 물 제트 절단기, 와이어, 블레이드에 의해 또는 레이저 절단기의 도움으로 압출물을 절단함으로써 수행할 수 있다.
- [0536] 임의로 바람직하게는 디스크의 형태로 존재하는 싱글레이팅된 압출물의 추가의 냉각 후, 이들을 임의로 약제학적 투여형의 최종 형상으로 재성형하고, 필요하다면 다시 열에 노출될 수 있다.
- [0537] 예를 들면, 가소성 압출물이 바람직하게는 롤 슬리브(roll sleeve)에서 가소화를 위한 상호 대향하는 오목부를 갖는 2개의 반회전 롤의 도움으로 압축 형성으로 성형되는 정제로의 이러한 성형이 진행되고, 오목부의 구조가 정제 형태를 결정한다.
- [0538] 그러나, 각각의 경우에 임의로 가열된 다이 및 하나 이상의 성형 펀치의 도움으로 싱글레이팅된 압출물로부터 정제를 형성할 수도 있다. 이를 위해, 바람직하게는 압출된 스트랜드의 싱글레이팅 후 수득된 실린더형 과립을 사용할 수 있다. 정제로 압축 형성되는 것과 별도로, 수득된 이들 과립 또는 다른 다중입자 형상, 예를 들면, 펠렛 또는 회전타원체는 본 발명에 따라 제조된 약제학적 투여형으로서 사용하기 위해 캡슐로 포장될 수도 있다.
- [0539] 추가의 바람직한 양태에서, 압출 다이에서 복수의 보어를 통해 압출되는 압출된 스트랜드는, 이의 냉각 후, 임의로 각각의 압출된 스트랜드보다 두꺼운 스트랜드를 제조하기 위한 토프 제조 방식으로 교착시키거나 포장함으로써 함께 묶을 수 있다. 이러한 스트랜드는 적합한 용매로 용매 공격하거나 중합체(C)의 연화점으로 가열시키고 임의로 상기 기재된 싱글레이션 및 각각의 스트랜드의 성형에 따라 용매를 제거함으로써 임의로 추가로 가공할 수 있다.
- [0540] 필요할 경우, 사용되는 유성-기어 압출기는 압출될 혼합물이 또한 임의로 탈기될 수 있도록 압출 구역 뿐만 아니라 하나 이상의 추가의 구역을 포함할 수 있다.
- [0541] 본 발명에 따르는 공정은 불연속적으로 또는 연속적으로, 바람직하게는 연속적으로 수행할 수 있다.
- [0542] 적합한 압출기는, 예를 들면, 4개의 유성 스펜들 및 직경이 8mm인 압출 다이를 갖는 타입 BCG 10[제조원: 엘비비 보레(LBB Bohle), 소재지: 독일 엔너저르호 소재]의 유성 기어 압출기이다. 3.0kg/h의 중량 측정 투여량이 적합하다. 압출은, 예를 들면, 28.6rpm의 회전 속도 및 약 88℃의 생성물 온도로 수행할 수 있다.
- [0543] 방법 변형 5:
- [0544] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 제조를 위한 당해 변형은 투여형을 제조하기 위해 성분(C), 즉 중합체 또는 중합체(C)용 용매를 첨가하면서 적어도 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B), 예를 들면, 산화방지제, 가소제 및/또는 지연 방출 보조 물질, 및 임의로 성분(D)를 가공하여 수행한다.
- [0545] 이를 위해, 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B) 및/또는 성분(D)를 혼합하고, 용매의 첨가 후 및 임의로 과립화 후, 수득된 제형 혼합물을 성형하여 약제학적 투여형을 수득한다.
- [0546] 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B) 및/또는 성분(D)는 당업자에게 공지된 혼합기 속에서 혼합한다. 혼합기는, 예를 들면, 톨 혼합기, 진탕 혼합기, 진단 혼합기 또는 강제식 혼합기일 수 있다.

- [0547] 중합체(C)용 용매는 적어도 제형 혼합물이 균일하게 습윤되는 양으로 첨가한다.
- [0548] 중합체(C)용으로 적합한 용매는 바람직하게는 수성 용매, 예를 들면, 물, 물과 지방족 알콜, 바람직하게는 C_1-C_6 알콜과의 혼합물, 에스테르, 에테르, 탄화수소, 특히 바람직하게는 증류수, 단쇄 알콜, 예를 들면, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 부탄올 또는 수성 알콜 용액이다.
- [0549] 용매는 바람직하게는 교반하에 첨가한다. 이어서, 균일하게 습윤된 조성물을 건조시킨다. 건조는 바람직하게는 조성물의 변색을 배제할 수 있는 온도에서 열에 노출시켜 진행한다. 당해 온도는 간단한 사전 실험으로 설정할 수 있다.
- [0550] 건조 전에 또는 후에, 조성물을 바람직하게는 각각 약제학적 투여형의 단위의 질량에 상응하는 하위부분으로 나눌 수 있다. 이어서, 상응하는 건조된 부분을 성형하여 약제학적 투여형을 수득한다.
- [0551] 이는 바람직하게는 정제 압축기를 사용하여 수행한다.
- [0552] 제형 혼합물은, 용매의 첨가 전에, 제형 혼합물을 바람직하게는 금형 속에서 하위부분으로 나누고, 교반하면서 액체 분산제 속에 분산시킨 후, 용매를 첨가하는 방식으로 습윤시킬 수도 있다. 성분(C)은 분산제 속에서 가용성이 아니고, 용매와 혼화성이어야 한다.
- [0553] 적합한 분산제는 바람직하게는 친수성 용매, 예를 들면, 지방족 알콜, 케톤, 에스테르이다. 단쇄 알콜이 바람직하게는 사용된다.
- [0554] 또는, 제형 혼합물은 용매가 발포체로서 제형 혼합물에 혼입되는 방식으로 습윤시킬 수도 있다. 이러한 용매의 발포체는 바람직하게는 종래의 발포체 안정화제의 첨가로 바람직하게는 고속 혼합기의 도움으로 제조된다. 적합한 안정화제는, 예를 들면, 친수성 중합체, 예를 들면, 하이드록시프로필메틸셀룰로스이다.
- [0555] 발포체는 또한 바람직하게는 교반하면서 제형 혼합물에 혼입되고, 바람직하게는 과립화된 조성물이 이렇게 수득된다.
- [0556] 과립화된 조성물은 바람직하게는 약제학적 투여형의 단위의 질량에 상응하는 하위부분으로 나누기 전에 또는 후에 건조시킨 후, 약제학적 투여형으로 성형한다.
- [0557] 건조 및 성형은 바람직하게는 상기 기재된 바대로 진행할 수 있다. 본 발명에 따르는 방법은 용매가 성형 가능한 페이스트가 수득되는 양으로 제형 혼합물에 첨가되는 방식으로 수행할 수도 있다.
- [0558] 상기 기재된 바대로 진행할 수 있는 건조 전 또는 후에, 이러한 종류의 페이스트는 하위부분 및 건조 부분으로 나누고, 각각 약제학적 투여형의 단위의 질량에 상응하는 부분으로 추가 분할 후에, 약제학적 투여형을 생성시키기 위해 성형하거나 전환시켜 약제학적 투여형을 수득한다.
- [0559] 이와 관련하여 하위부분을 스크린 또는 스트랜드 형성제에 의해 제조할 수 있는 스트랜드의 형태로 형성할 수 있다. 건조된 스트랜드는 바람직하게는 싱글레이팅시키고 성형하여 약제학적 투여형을 수득한다. 이러한 성형은 바람직하게는 정제 압축기에 의해, 롤러가 장착된 성형 롤러 또는 성형 벨트를 사용함으로써 진행한다.
- [0560] 페이스트를 평면 구조로 전환하고 건조되면, 이로부터 약제학적 투여형을 도장할 수도 있다.
- [0561] 유리하게는, 페이스트는 압출기에 의해 가공되고, 여기서 압출 배열에 따라, 세단, 절단 또는 도장에 의해 싱글레이팅된 스트랜드 또는 평면 구조 물품이 제조된다. 싱글레이팅된 하위부분은 약제학적 투여형을 제조하기 위해 상기 기재된 바대로 성형하거나, 형성하거나 도장할 수 있다. 상응하는 장치는 당업자에게 공지되어 있다.
- [0562] 본 발명에 따르는 방법은 본원에서 연속적으로 또는 불연속적으로 수행할 수 있다.
- [0563] 용매를 적어도 중합체 성분(C)이 용해되는 양으로 제형 혼합물에 첨가할 수도 있다. 이러한 용액 또는 분산액/현탁액은 바람직하게는 평면 구조로 전환되고, 바람직하게는 편평한 다이를 갖는 압출기를 사용하거나 용액은 평면 지지체 상에서 캐스팅된다.
- [0564] 상기 기재된 바대로, 건조 후, 약제학적 투여형은 도장 또는 캘린더링에 의해 평면 구조물로부터 수득할 수 있다. 상기 기재된 바대로, 용액을 스트랜드로 전환하고, 바람직하게는 이들이 건조된 후 이를 싱글레이팅시키고 이들을 성형하여 약제학적 투여형을 수득할 수도 있다.
- [0565] 또는, 용액은 또한 건조 후, 바람직하게는 이러한 목적으로 사용되는 약제학적 투여형의 단위의 형상에 이미 상응하는 금형으로, 이들이 각각 약제학적 투여형의 단위의 질량에 상응하도록 부분으로 나눌 수도 있다.

- [0566] 용액이 임의의 목적하는 부분으로 나뉘는 때, 부분은 건조 후 임의로 다시 합하고 성형하여 약제학적 투여형을 형성하고, 예를 들면, 캡슐로 포장하거나 압축 형성하여 정제를 형성할 수 있다.
- [0567] 바람직하게는, 용매와 배합된 제형 혼합물은 20℃ 내지 40℃에서 가공되고, 이때 용매 및 임의로 존재하는 분산제를 제거하기 위해 건조 동안과 별도로, 높은 온도가 사용되지 않는다. 건조 온도는 성분의 분해 온도 이하로 선택되어야 한다. 임의로, 약제학적 투여형을 수득하기 위한 성형 후, 상기 기재된 건조에 상응하는 추가의 건조를 임의로 수행할 수 있다.
- [0568] 상기 방법 변형의 각각의 방법 단계의 조합은 본 발명에 따르는 약제학적 투여형을 제조하기 위해 가능할 수도 있다.
- [0569] 상기 기재된 방법 변형 2 및 방법 변형 4는 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B) 및/또는 성분(D)을 포함하는 조성물의 압출을 포함한다. 바람직하게는, 압출은 2축-압출기 또는 유성-기어-압출기에 의해 수행하고, 2축 압출기가 특히 바람직하다.
- [0570] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 제조방법은 바람직하게는 연속적으로 수행한다. 바람직하게는, 당해 방법은 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B) 및/또는 성분(D)의 균질한 혼합물의 압출을 포함한다. 수득된 중간체, 예를 들면, 압출로 수득된 스트랜드가 균일한 성질을 나타내면 특히 유리하다. 활성 화합물의 균일한 밀도, 균일한 분포도, 균일한 기계적 성질, 균일한 다공성, 균일한 표면 외관 등이 특히 바람직하다. 이러한 상황하에서만 약물학적 성질, 예를 들면, 방출 프로파일의 안정성의 균일성이 보장될 수 있고 불합격량(amount of rejects)이 적게 유지될 수 있다.
- [0571] 바람직하게는, 본 발명에 따르는 방법은 불합격량이 25% 미만, 보다 바람직하게는 20% 미만, 가장 바람직하게는 15% 미만, 특히 10% 미만인 방식으로 수행할 수 있고, 여기서 불합격 기준은 바람직하게는 동일한 배치로부터 취한 2개의 약제학적 투여형을 비교할 때 성분(A)의 함량의 상호가변성, 이의 방출 프로파일 및/또는 약제학적 투여형의 밀도와 관련한 FDA 표준이다.
- [0572] 놀랍게도, 상기 성질은 2축-압출기 및 유성-기어-압출기에 의해 수득될 수 있는 것으로 밝혀졌고, 2축-압출기가 특히 바람직하다.
- [0573] 추가로, 놀랍게도, 유리한 모폴로지를 나타내는 압출물은 유성-기어-압출기 및 2축-압출기에 의해 수득 가능하다는 것이 밝혀졌다. 예를 들면, 적합한 조건하에 압출물은 "압출 스킨"으로 명칭될 수 있는 셀에 의해 둘러싸인다는 것이 밝혀졌다. 당해 압출 스킨은 당해 칼라형(collar-like) 또는 관형 구조의 외부 표면이 압출물의 밀폐된 셀을 형성하도록 이의 종축 압출 축 주위에서 압출물의 원주 섹션을 형성하는 칼라형 또는 관형 구조로서 고려될 수 있다. 일반적으로, 압출물의 전면만이 압출 스킨에 포함되지 않는다.
- [0574] 압출 스킨은 압출물의 코어를 칼라형 또는 관형 배열로 둘러싸고, 바람직하게는 무이음새 방식(seamless manner)으로 이에 연결된다. 압출 스킨은 이의 모폴로지에서 상기 코어와 상이하다. 일반적으로, 코어를 형성하고 압출 스킨을 형성하는 물질의 상이한 모폴로지이로 인해, 이의 광학 성질이 또한 상이하므로 압출 스킨은 임의로 현미경에 의해 압출물의 단면에서 육안으로 가시적이다. 압출 동안, 압출 스킨을 형성하는 물질은 압출물의 코어가 노출되는 조건과 상이한 기계적 및 열 조건에 노출시키는 것으로 보인다. 결과적으로, 압출된 스트랜드의 이중 모폴로지가 수득되고, 이는, 예를 들어, 원형 형상을 갖는 압출 다이가 사용될 경우, 방사상 대칭을 가정한다. 압출 스킨을 형성하는 물질 및 코어를 형성하는 물질은 일반적으로 바람직하게는 이의 조성, 특히 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B) 및/또는 성분(D)의 상대적 함량에 의해 구별되는 것이 아니라 이들의 모폴로지에 의해 구별된다.
- [0575] 일반적으로, 압출 스킨은 압출 다이용으로 선택된 기하학과 무관하게 하나의단편 칼라형 압출물의 전체 셀을 덮는다. 따라서, 압출물은 원형, 타원형 또는 심지어 다른 단면을 가정할 수 있다.
- [0576] 압출 스킨은 바람직하게는 균일한 두께를 특징으로 한다. 바람직하게는, 압출 스킨의 총 두께는 0.1 내지 4.0 mm, 보다 바람직하게는 0.15 내지 3.5mm, 훨씬 보다 바람직하게는 0.2 내지 3.0mm, 가장 바람직하게는 0.2 내지 2.5mm, 특히 0.2 내지 2.0mm이다. 바람직한 양태에서 두 개의 대향 측면에 대한 압출 스킨의 두께의 총 합은 압출물의 직경의 0.5 내지 50%, 보다 바람직하게는 1.0 내지 40%, 보다 더 바람직하게는 1.5 내지 35%, 가장 바람직하게는 2.0 내지 30%, 특히 2.5 내지 25%에 상당한다.
- [0577] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형이 압출 스킨을 갖는 중간체를 유도하는 압출 공정에 의해 제조될 때, 이로부터 수득된 약제학적 투여형은 바람직하게는 또한 특별한 모폴로지를 특징으로 한다.

- [0578] 바람직한 양태에서, 압출된 중간체에서 압출 스킨을 형성하는 이들 구역은 여전히 약제학적 투여형의 단면에서 육안으로, 임의로 현미경으로 가시적이다. 이는 일반적으로 압출물을 추가의 가공, 특히 압출물을 싱글레이션 및/또는 성형시킴으로써 상이한 성질 및 이에 의해 압출 스킨을 형성하는 물질 및 코어를 형성하는 물질의 상이한 광학적 성질이 유지되기 때문이다. 하기에서, 압출된 중간체의 추가의 가공 중에 압출 스킨으로부터 나타난 약제학적 투여형의 도메인은 "스킨 도메인"으로서 지시된다.
- [0579] 바람직하게는, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 스킨 도메인 및 이 에 위치한 코어를 포함한다. 스킨 도메인은 바람직하게는 무이음새 방식으로 코어에 연결된다. 바람직하게는 스킨 도메인 및 코어는 실질적으로 동일한 화학 조성을 갖는다. 즉, 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B) 및/또는 성분(D)의 실질적으로 동일한 상대적 함량을 갖는다. 스킨 도메인을 형성하는 물질은 코어를 형성하는 물질과 상이한 모폴로지를 갖는다. 일반적으로, 이러한 상이한 모폴로지는 또한 스킨 도메인 및 코어가 약제학적 투여형의 단면에서 육안으로 볼 수 있도록 상이한 광학적 성질로 표현된다.
- [0580] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형이, 예를 들면, 필름 피복물로 피복되면, 스킨 도메인은 필름 피복물과 코어 사이에 위치된다.
- [0581] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형이 압출 스킨(중간체)을 함유하는 압출물과 상이한 방식으로 수득될 수 있기 때문에, 스킨 도메인은 본 발명에 따르는 약제학적 투여형 내에 상이한 배열 및 연장을 취할 수 있다. 그러나, 스킨 도메인이 부분적으로 코어의 표면을 덮지만, 일반적으로 이의 전체 표면을 덮지 않는다는 사실은 모든 배열에 공통적이다. 바람직하게는, 코어의 2개의 대향 표면은 덮혀지지 않거나, 적어도 스킨 도메인에 의해 완전히 덮혀지지 않는다는 것이다. 다른 말로, 바람직하게는 스킨 도메인은 대향 측면에 2개의 개구부/블랭크를 갖는다.
- [0582] 스킨 도메인의 두께는 균일할 수 있다. 그러나, 또한 가공 동안, 압출물의 후속적 성형(예: 압축 형성)에 기인하여 압출 스킨의 각종 구역이 팽창되거나 상이하게 압축되고, 이에 의해 약제학적 투여형 내의 스킨 도메인의 두께의 편차를 유도할 수 있다.
- [0583] 바람직하게는 스킨 도메인의 두께는 0.1 내지 4.0mm, 보다 바람직하게는 0.15 내지 3.5mm, 훨씬 보다 바람직하게는 0.2 내지 3.0mm, 가장 바람직하게는 0.2 내지 2.5mm, 특히 0.2 내지 2.0mm 범위 내이다.
- [0584] 본 발명에 따르는 방법은 바람직하게는 유성-기어-압출기 또는 2축-압출기에 의해 바람직하게는 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B) 및/또는 성분(D)의 혼합물의 압출을 포함한다. 압출 후, 압출물을 최종 약제학적 투여형을 수득하기 위해 바람직하게는 싱글레이팅하고, 성형시키고 임의로 피복한다.
- [0585] 본 발명에 따르는 방법의 바람직한 양태에서, 성형은 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B) 및/또는 성분(D)의 혼합물의 가소화된 상태로 수행한다. 놀랍게도, 몇몇 중합체(C), 특히 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드의 압출은 몇몇 메모리 효과를 나타내는 중간체를 수득하고: 싱글레이팅된 압출물이 주위 온도에서, 예를 들면, 압축 형성에 의해 성형되면, 스트레스(stressed) 저장 조건하에 저장시 이의 원래 외부 형태를 다시 획득하고자 하는 경향이 있는 약제학적 투여형이 수득된다는 것이 밝혀졌다. 즉, 이들은 성형 전에 이들이 갖는 형태로 복귀한다.
- [0586] 스트레스화 조건하에, 예를 들면, 40℃/75% RH에서 저장 동안 약제학적 투여형의 형상은 다른 이유로 불안정할 수도 있다.
- [0587] 이의 외부 형태의 재획득함으로서, 약제학적 투여형의 수많은 성질은 변하므로, 메모리 효과는 약제학적 투여형의 저장 안정성을 상당히 악화시킨다. 다른 이유로 인한 외부 형태의 변화에도 동일하게 적용된다.
- [0588] 예를 들면, 압출 조건에 따라, 스트랜드의 상당한 팽창이 일어남으로써 압출물의 용적이 증가되는, 즉, 이의 밀도가 감소되는 것으로 밝혀졌다. 이러한 조건하에, 물질의 팽창은 역전될 수 있으므로, 이러한 팽창은 후속적으로 충분한 압력에서 싱글레이팅된 압출물을 압축 형성함으로써 보상될 수 있다.
- [0589] 그러나, 압축 형성이 주변 온도에서 수행되면, 압축된 압출물의 메모리 효과는 저장시 이것이 팽윤되고 팽창되게 하여 약제학적 투여형의 용적을 상당히 증가시킨다.
- [0590] 놀랍게도, 싱글레이팅된 압출물의 성형이 증가된 온도에서, 즉 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B) 및/또는 성분(D)의 혼합물의 가소화된 상태에서 수행된다면 이러한 종류의 메모리 효과는 억제될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 바람직하게는, 성형은 1kN 이상, 보다 바람직하게는 2kN 내지 50kN의 압력에서, 예를 들면, 타정기에 의해 수행한다. 바람직하게는, 성형은 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B) 및/또는 성분(D)의 혼합물의 용융 범위의 약 40℃, 보다 바람직하게는 약 30℃, 특히 약 25℃ 이하인 온도에서 수행한다. 소정의 혼합물의 용융 범위는 종래의 방법, 바람직하게는 DSC[예: DSC 모델 2920(TA Instrument, New Castle) 및 퍼징 가스로서 매우 순수한

질소, 유동 속도 150ml/min; 대략 샘플 중량 10-20mg, 밀폐되지 않은 알루미늄 팬 속에 밀봉; 온도 구배 10℃/min]에 의해 측정할 수 있다.

- [0591] 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 투여형의 외부 형상은 바람직하게는 개방 컨테이너 속에서 40℃ 및 75% RH에서 12시간 이상, 바람직하게는 24시간 이상 저장될 때에는 실질적으로 변하지 않는다.
- [0592] 바람직한 양태에서, 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B) 및/또는 성분(D)의 혼합물의 용융 범위 20℃ 이하의 온도에서, 임의로 40℃의 온도 및 75% RH에서 12시간 이상, 바람직하게는 24시간 이상 동안 저장될 때, 본 발명에 따르는 투여형의 용적은 20% 또는 17.5% 이하, 보다 바람직하게는 15% 또는 12.5% 이하, 훨씬 보다 바람직하게는 10% 또는 7.5% 이하, 가장 바람직하게는 6.0%, 5.0% 또는 4.0% 이하, 특히 3.0%, 2.0% 또는 1.0% 이하로 증가한다.
- [0593] 본 발명의 추가의 국면은 본 발명에 따르는 약제학적 투여형 및 산소 스캐빈저를 함유하는 패키징에 관한 것이다. 적합한 패키지는 블리스터 패키지 및 병, 예를 들어, 유리병 또는 열가소성 중합체로 제조된 병을 포함한다.
- [0594] 산소 스캐빈저 및 약제학적 패키징에서의 이의 적용은 당업자에게 공지되어 있다. 바람직한 양태에서, 산소 스캐빈저는 금속 촉매화 산화가능한 유기 중합체 및 산화방지제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 놀랍게도, 약제학적 투여형의 저장 안정성이, 패키징 내의 대기의 산소 함량을 낮게 유지시킬 경우 증가될 수 있다는 것이 밝혀졌다. 약제학적 투여형의 패키징 방법 및 적합한 산소 스캐빈저의 적용 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 이와 관련하여, 예를 들면 문헌[참조: D.A. Dean, Pharmaceutical Packaging Technology, Taylor & Francis, 1st ed.; F.A. Paine et al., Packaging Pharmaceutical and Healthcare Products, Springer, 1st ed.; and O.G. Piringer et al., Plastic Packaging: Interactions with Food and Pharmaceuticals, Wiley-VCH, 2nd ed.]을 언급할 수 있다.
- [0595] 본 발명에 따르는 약제학적 투여형은 각종 오용, 특히
- [0596] - 우발적인 오용(예: 의도되지 않음)
- [0597] - 기분 전환 오용; 및
- [0598] - 경험된 약물 오용을 피하기에 적합하다.
- [0599] 본 발명의 추가의 국면은 통증을 치료하기 위한 상기한 약제학적 투여형을 제조하기 위한 오피오이드의 용도에 관한 것이다.
- [0600] 본 발명의 추가의 국면은 함유된 약물학적 활성 화합물(A)의 남용을 피하거나 방해하기 위한, 상기한 약제학적 투여형의 용도에 관한 것이다.
- [0601] 본 발명의 추가의 국면은 함유된 약리학적 활성 화합물(A)의 의도되지 않은 과잉 투여를 피하거나 방해하기 위한, 상기한 약제학적 투여형의 용도에 관한 것이다.
- [0602] 이와 관련하여, 본 발명은 또한 장애를 예방 및/또는 치료하여 특히 기계적 작용에 의한 약제학적 투여형의 분쇄로 인한 약리학적 활성 화합물(A)의 과량 투여를 예방하기 위한 본 발명에 따르는 약제학적 투여형을 제조하기 위한, 상기한 약리학적 활성 화합물(A) 및/또는 합성 또는 천연 중합체(C)의 용도에 관한 것이다.
- [0603] 추가로, 본 발명은 본 발명의 약제학적 투여형을 투여하여 특히 기계적 작용에 의한 약제학적 투여형의 분쇄로 인한 약리학적 활성 화합물(A)의 과량 투여를 예방함을 포함하는, 장애의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것이다. 바람직하게는, 기계적 작용은 저작, 모르타르에서의 분쇄, 파운딩 및 통상의 약제학적 투여형의 분쇄용 장치의 사용으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0604] 본 발명에 따르는 바람직한 양태 emb-1 내지 emb-81은 본원에서 이하에 제시한다:
- [0605] emb-1. 하나 이상의 약제학적 활성 성분(약리학적 활성 화합물)을 포함하고, 하나의 종축 및 2개의 대향하는 세로 가장자리, 종축에 수직인 횡축 및 2개의 대향하는 가로 가장자리, 전면, 대향 배면 및 상기 전면과 배면 사이의 원주 림을 포함하는 형상을 갖는 약제학적 투여형, 특히 경구 투여형, 특히 정제에 있어서, 여기서 상기 전면 및/또는 상기 배면은 기저 영역을 포함하고, 상기 전면 및/또는 상기 배면은 상기 기저 영역 이상으로 연장되는 하나 이상의 벌지를 포함하고, 상기 하나 이상의 벌지는 적어도 하나 또는 두 개의 세로 가장자리 섹션에 및/또는 이에 인접하게 및/또는 적어도 하나 또는 두 개의 세로 가장자리 섹션에 및/또는 이에 인접하게 및/

또는 적어도 하나 또는 두 개의 가로 가장자리 섹션에 맞/또는 이에 인접하게 맞/또는 두 개의 세로 가장자리와 두 개의 가로 가장자리 사이에 존재하는, 약제학적 투여형.

- [0606] emb-2. emb-1에 있어서, 타원형 형상을 갖는 정제인, 약제학적 투여형.
- [0607] emb-3. emb-1 또는 2에 있어서, 상기 전면 및/또는 상기 배면이 적어도 두 개의 세로 가장자리에 맞/또는 이에 인접하게 섹션에 따라 맞/또는 적어도 두 개의 가로 가장자리에 맞/또는 이에 인접하게 섹션에 따라 하나 이상의 벌지를 포함하는, 약제학적 투여형.
- [0608] emb-4. emb-1 내지 3 중의 어느 하나에 있어서, 상기 전면 및 상기 배면이 두 개의 대향하는 세로 가장자리의 적어도 2/3에 맞/또는 이에 인접하게 적어도 본질적으로 연속 벌지를 포함하는, 약제학적 투여형.
- [0609] emb-5. emb-1 내지 4 중의 어느 하나에 있어서, 하나 또는 두 개의 세로 가장자리가 적어도 이들의 길이 파트에 대해 본질적으로 직쇄이고/이거나 하나 또는 두 개의 가로 가장자리가 이들의 길이의 주요 파트에 대해 구부러진 약제학적 투여형.
- [0610] emb-6. emb-1 내지 5 중의 어느 하나에 있어서, 상기 전면 및/또는 상기 배면이 상기 약제학적 투여형의 상기 전면 및/또는 상기 배면의 원주형 가장자리에 맞/또는 이에 인접하게 본질적으로 원주형 벌지를 포함하는, 약제학적 투여형.
- [0611] emb-7. emb-1 내지 6 중의 어느 하나에 있어서, 타원형 형태의 상기 약제학적 투여형이 전면의 두 개의 대향하는 세로 가장자리의 주요부에 또는 이에 인접하여, 특히 적어도 전면의 세로 가장자리의 2/3에 따라 하나 이상의 벌지를 포함하거나, 타원형 형태의 상기한 약제학적 투여형이 당해 약제학적 투여형의 전면과 배면 모두의 두 개의 대향하는 세로 가장자리의 주요부에 또는 이에 인접하여, 특히 특히 적어도 상기한 세로 가장자리의 2/3에 따라 하나 이상의 벌지를 포함하거나, 타원형의 상기한 약제학적 투여형이 상기 약제학적 투여형의 전면의 원주형 가장자리에 또는 이에 인접하여 원주형 벌지를 포함하거나, 타원형 형태의 상기한 약제학적 투여형이 상기 약제학적 투여형의 전면과 배면 둘 다의 원주형 가장자리에 또는 이에 인접하여 원주형 벌지를 포함하는, 약제학적 투여형.
- [0612] emb-8. emb-7에 있어서, 타원형 형태의 상기 약제학적 투여형이 전면의 두 개의 대향하는 세로 가장자리의 주요부에, 특히 적어도 상기 세로 가장자리의 2/3에 따라 하나 이상의 벌지를 포함하거나, 타원형 형태의 상기한 약제학적 투여형이 당해 약제학적 투여형의 전면과 배면 모두의 두 개의 대향하는 세로 가장자리의 주요부에, 특히 적어도 상기한 세로 가장자리의 2/3에 따라 하나 이상의 벌지를 포함하거나, 타원형의 상기한 약제학적 투여형이 상기 약제학적 투여형의 전면의 원주형 가장자리에 원주형 벌지를 포함하거나, 타원형 형태의 상기한 약제학적 투여형이 상기 약제학적 투여형의 전면과 배면 둘 다의 원주형 가장자리에 원주형 벌지를 포함하는, 약제학적 투여형.
- [0613] emb-9. emb-7 또는 8에 있어서, 타원형 형태의 상기 약제학적 투여형이 전면의 두 개의 대향하는 세로 가장자리의 주요부에 인접하게, 특히 적어도 상기 세로 가장자리의 2/3에 따라 하나 이상의 벌지를 포함하거나, 타원형 형태의 상기한 약제학적 투여형이 당해 약제학적 투여형의 전면과 배면 모두의 두 개의 대향하는 세로 가장자리의 주요부에 인접하게, 특히 적어도 상기한 세로 가장자리의 2/3에 따라 하나 이상의 벌지를 포함하거나, 타원형의 상기한 약제학적 투여형이 상기 약제학적 투여형의 전면의 원주형 가장자리에 인접하게 원주형 벌지를 포함하거나, 타원형 형태의 상기한 약제학적 투여형이 상기 약제학적 투여형의 전면과 배면 둘 다의 원주형 가장자리에 인접하게 원주형 벌지를 포함하는, 약제학적 투여형.
- [0614] emb-10. emb-7 내지 9 중의 어느 하나에 있어서, 타원형 형태의 상기 약제학적 투여형이 상기 약제학적 투여형의 전면과 배면 모두의 원주형 가장자리에 인접하게 원주형 벌지를 포함하는, 약제학적 투여형.
- [0615] emb-11. emb-1 내지 10 중의 어느 하나에 있어서, 상기 전면 및/또는 상기 배면, 특히 상기 전면의 기저 영역 및/또는 상기 배면의 기저 영역이 전면 및/또는 배면 위에 하나 이상의 벌지 이외에, 특히 대향하는 세로 및/또는 가로 벌지 사이에 하나 이상의 만입부를 포함하는, 약제학적 투여형.
- [0616] emb-12. emb-11 중의 어느 하나에 있어서, 상기 전면 및 상기 배면이 하나 이상의 만입부를 포함하는, 약제학적 투여형.
- [0617] emb-13. emb-12에 있어서, 상기 전면 및 상기 배면 중의 단입부(들)가 적어도 1번 적어도 부분적으로 오프-셋인, 약제학적 투여형.

- [0618] emb-14. emb-12 또는 13에 있어서, 상기 전면의 모든 만입부와 상기 배면의 모든 만입부가 적어도 부분적으로 오픈-셋인, 약제학적 투여형.
- [0619] emb-15. emb-12에 있어서, 상기 전면의 하나 이상의 만입부와 상기 배면의 하나 이상의 만입부가 일치하는 방식으로 위치되는, 약제학적 투여형.
- [0620] emb-16. emb-15에 있어서, 상기 전면의 모든 만입부와 상기 배면의 모든 만입부가 일치하는 방식으로 위치되는, 약제학적 투여형.
- [0621] emb-17. emb-11 내지 16 중의 어느 하나에 있어서, 상기 만입부가 실린더형 또는 큐브형 또는 입방형 형상 또는 반구 형상을 갖는, 약제학적 투여형.
- [0622] emb-18. emb-1 내지 17 중의 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 친수성 중합체를 포함하는, 약제학적 투여형.
- [0623] emb-19. emb-18에 있어서, 하나 이상의 친수성 중합체가 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 및/또는 하이드록시프로필 셀룰로스인, 약제학적 투여형.
- [0624] emb-20. emb-18 또는 19에 있어서, 예비젤라틴화 전분을 추가로 포함하는, 약제학적 투여형.
- [0625] emb-21. emb-1 내지 20 중의 어느 하나에 있어서, 특히 타원형의 약제학적 투여형의 세로 길이가 30mm를 초과하지 않는, 약제학적 투여형.
- [0626] emb-22. emb-1 내지 21 중의 어느 하나에 있어서, 상기 전면 및 상기 배면의 기저 영역에 대한 평균 두께가 약 1mm 이상, 특히 약 6mm 이하인, 약제학적 투여형.
- [0627] emb-23. emb-1 내지 22 중의 어느 하나에 있어서, 상기 벌지가 상기 전면의 기저 영역으로부터 및/또는 상기 배면의 기저 영역으로부터 수직으로 평균 약 0.5mm 내지 약 2mm 연장하는, 약제학적 투여형.
- [0628] emb-24. emb-1 내지 23 중의 어느 하나에 있어서, 세로 방향에서의 길이가 약 5mm 내지 약 30mm, 특히 약 15mm 내지 약 25mm의 범위이고, 너비가 약 5mm 내지 약 15mm, 특히 약 7mm 내지 약 12mm의 범위이고, 기저 영역에 대한 두께가 약 1mm 내지 약 6mm, 특히 약 2mm 내지 약 4mm 범위인, 약제학적 투여형.
- [0629] emb-25. emb-1 내지 24 중의 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 부분적으로 피복물을 추가로 포함하는, 약제학적 투여형.
- [0630] emb-26. 남용 가능한 하나 이상의 약제학적 활성 성분(약리학적 활성 화합물)을 포함하고, 하나의 종축 및 2개의 대향하는 세로 가장자리, 종축에 수직인 횡축 및 2개의 대향하는 가로 가장자리, 전면, 대향 배면 및 상기 전면과 배면 사이의 원주 림을 포함하는 형상을 갖는 지연 방출 프로파일을 갖는 내템퍼성 약제학적 투여형에 있어서, 여기서 상기 전면 및/또는 상기 배면은 기저 영역을 포함하고, 상기 전면 및/또는 상기 배면은 상기 기저 영역 이상으로 연장되는 하나 이상의 벌지를 포함하고, 상기 하나 이상의 벌지는 적어도 하나 또는 두 개의 세로 가장자리 섹션에 및/또는 이에 인접하게 및/또는 적어도 하나 또는 두 개의 가로 가장자리 섹션에 및/또는 이에 인접하게 및/또는 두 개의 세로 가장자리와 두 개의 가로 가장자리 사이에 존재하는, 약제학적 투여형.
- [0631] emb-27. emb-26에 있어서, 타원형 형상을 갖는 정제인, 약제학적 투여형.
- [0632] emb-28. emb-26 또는 27에 있어서, 상기 전면 및/또는 상기 배면이 각각 적어도 두 개의 세로 가장자리에 및/또는 이에 인접하게 섹션에 따라 및/또는 적어도 두 개의 가로 가장자리에 및/또는 이에 인접하게 섹션에 따라 하나 이상의 벌지를 포함하는, 약제학적 투여형.
- [0633] emb-29. emb-26 내지 28 중의 어느 하나에 있어서, 상기 전면 및 배면이 두 개의 대향하는 세로 가장자리의 적어도 2/3에 및/또는 이에 인접하게 적어도 본질적으로 연속 벌지를 포함하는, 약제학적 투여형.
- [0634] emb-30. emb-26 내지 29 중의 어느 하나에 있어서, 하나 또는 두 개의 세로 가장자리가 적어도 이들의 길이 파트에 대해 본질적으로 직쇄이고/이거나 하나 또는 두 개의 가로 가장자리가 이들의 길이의 주요 파트에 대해 구부러진 약제학적 투여형.
- [0635] emb-31. emb-26 내지 30 중의 어느 하나에 있어서, 상기 전면 및/또는 상기 배면이 상기 약제학적 투여형의 상기 전면 및/또는 상기 배면의 원주형 가장자리에 및/또는 이에 인접하게 본질적으로 원주형 벌지를 포함하는, 약제학적 투여형.
- [0636] emb-32. emb-26 내지 31 중의 어느 하나에 있어서, 타원형 형태의 상기한 약제학적 투여형이 전면의 두 개의 대

향하는 세로 가장자리의 주요부에 또는 이에 인접하여, 특히 적어도 전면의 세로 가장자리의 2/3에 따라 하나 이상의 벌지를 포함하거나, 타원형 형태의 상기한 약제학적 투여형이 당해 약제학적 투여형의 전면과 배면 모두의 두 개의 대향하는 세로 가장자리의 주요부에 또는 이에 인접하여, 특히 특히 적어도 상기한 세로 가장자리의 2/3에 따라 하나 이상의 벌지를 포함하거나, 타원형의 상기한 약제학적 투여형이 상기 약제학적 투여형의 전면의 원주형 가장자리에 또는 이에 인접하여 원주형 벌지를 포함하거나, 타원형 형태의 상기한 약제학적 투여형이 상기 약제학적 투여형의 전면과 배면 둘 다의 원주형 가장자리에 또는 이에 인접하여 원주형 벌지를 포함하는, 약제학적 투여형.

[0637] emb-33. emb-32에 있어서, 타원형 형태의 상기한 약제학적 투여형이 전면의 두 개의 대향하는 세로 가장자리의 주요부에, 특히 적어도 상기 세로 가장자리의 2/3에 따라 하나 이상의 벌지를 포함하거나, 타원형 형태의 상기한 약제학적 투여형이 당해 약제학적 투여형의 전면과 배면 모두의 두 개의 대향하는 세로 가장자리의 주요부에, 특히 적어도 상기한 세로 가장자리의 2/3에 따라 하나 이상의 벌지를 포함하거나, 타원형의 상기한 약제학적 투여형이 상기 약제학적 투여형의 전면의 원주형 가장자리에 원주형 벌지를 포함하거나, 타원형 형태의 상기한 약제학적 투여형이 상기 약제학적 투여형의 전면과 배면 둘 다의 원주형 가장자리에 원주형 벌지를 포함하는, 약제학적 투여형.

[0638] emb-34. emb-32에 있어서, 타원형 형태의 상기한 약제학적 투여형이 전면의 두 개의 대향하는 세로 가장자리의 주요부에 인접하게, 특히 적어도 상기 세로 가장자리의 2/3에 따라 하나 이상의 벌지를 포함하거나, 타원형 형태의 상기한 약제학적 투여형이 당해 약제학적 투여형의 전면과 배면 모두의 두 개의 대향하는 세로 가장자리의 주요부에 인접하게, 특히 적어도 상기한 세로 가장자리의 2/3에 따라 하나 이상의 벌지를 포함하거나, 타원형의 상기한 약제학적 투여형이 상기 약제학적 투여형의 전면의 원주형 가장자리에 인접하게 원주형 벌지를 포함하거나, 타원형 형태의 상기한 약제학적 투여형이 상기 약제학적 투여형의 전면과 배면 둘 다의 원주형 가장자리에 인접하게 원주형 벌지를 포함하는, 약제학적 투여형.

[0639] emb-35. emb-32에 있어서, 타원형 형태의 상기 약제학적 투여형이 상기 약제학적 투여형의 상기 전면과 상기 배면 모두의 원주형 가장자리에 인접하게 원주형 벌지를 포함하는, 약제학적 투여형.

[0640] emb-36. emb-26 내지 35 중의 어느 하나에 있어서, 상기 전면 및/또는 상기 배면, 특히 상기 전면의 기저 영역 및/또는 상기 배면의 기저 영역이 전면 및/또는 배면 위에 하나 이상의 벌지 이외에, 특히 대향하는 세로 및/또는 가로 벌지 사이에 하나 이상의 만입부를 포함하는, 약제학적 투여형.

[0641] emb-37. emb-36 중의 어느 하나에 있어서, 상기 전면 및 상기 배면이 하나 이상의 만입부를 포함하는, 약제학적 투여형.

[0642] emb-38. emb-37에 있어서, 상기 전면 및 상기 배면 중의 단입부(들)가 적어도 1번 적어도 부분적으로 오프-셋인, 약제학적 투여형.

[0643] emb-39. emb-37 또는 38에 있어서, 상기 전면의 모든 단입부와 상기 배면의 모든 만입부가 적어도 부분적으로 오프-셋인, 약제학적 투여형.

[0644] emb-40. emb-36에 있어서, 상기 전면의 하나 이상의 만입부와 상기 배면의 하나 이상의 만입부가 일치하는 방식으로 위치되는, 약제학적 투여형.

[0645] emb-41. emb-40에 있어서, 상기 전면의 모든 만입부와 상기 배면의 모든 만입부가 일치하는 방식으로 위치되는, 약제학적 투여형.

[0646] emb-42. emb-36 내지 41 중의 어느 하나에 있어서, 상기 만입부가 실린더형 또는 큐브형 또는 입방형 형상 또는 반구 형상을 갖는, 약제학적 투여형.

[0647] emb-43. emb-26 내지 42 중의 어느 하나에 있어서, 폴리알킬렌 옥사이드를 포함하는, 약제학적 투여형.

[0648] emb-44. emb-26 내지 43 중의 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 셀룰로스 에테르 유도체를 포함하는, 약제학적 투여형.

[0649] emb-45. emb-44에 있어서, 셀룰로스 에테르 유도체가 HPMC인, 약제학적 투여형.

[0650] emb-46. emb-43 내지 45 중의 어느 하나에 있어서, 폴리알킬렌 옥사이드가 폴리에틸렌 옥사이드인, 약제학적 투여형.

- [0651] emb-47. emb-46에 있어서, 폴리에틸렌 옥사이드의 분자량이 약 2,000,000 내지 약 7,000,000인, 약제학적 투여형.
- [0652] emb-48. emb-26 내지 47 중의 어느 하나에 있어서, 폴리알킬렌 글리콜을 추가로 포함하는, 약제학적 투여형.
- [0653] emb-49. emb-48에 있어서, 폴리알킬렌 글리콜이 폴리에틸렌 글리콜인, 약제학적 투여형.
- [0654] emb-50. emb-26 내지 49 중의 어느 하나에 있어서, 남용 가능성이 있는 약제학적 활성 성분(약리학적 활성 화합물)이 고통 억제 약물, 특히 오피오이드 또는 오피오이드 유도체인, 약제학적 투여형.
- [0655] emb-51. emb-50에 있어서, 상기 약제학적 활성 성분(약리학적 활성 화합물)이 타펜타돌인, 약제학적 투여형.
- [0656] emb-52. emb-26 내지 51 중의 어느 하나에 있어서, 남용 가능한 하나 이상의 약제학적 활성 성분(약리학적 활성 화합물), 특히 진통제 화합물, 하나 이상의 폴리(알킬렌 옥사이드), 특히 폴리(에틸렌 옥사이드), 하나 이상의 셀룰로스 에테르 유도체, 특히 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC) 및 하나 이상의 폴리알킬렌 글리콜, 특히 폴리에틸렌 글리콜, 및 임의로 첨가제를 포함하는, 약제학적 투여형.
- [0657] emb-53. emb-52에 있어서, 남용 가능한 활성 성분이 5중량% 이상의 양으로 존재하고, 폴리(알킬렌 옥사이드), 특히 폴리(에틸렌 옥사이드)가 15중량% 이상의 양으로 존재하고, 셀룰로스 에테르 유도체, 특히 HPMC가 5중량%의 양으로 존재하고, 폴리알킬렌 글리콜, 특히 폴리에틸렌 글리콜이 5중량% 이상의 양으로 존재하는, 약제학적 투여형.
- [0658] emb-54. emb-26 내지 53 중의 어느 하나에 있어서, 특히 타원형의 약제학적 투여형의 세로 길이가 30mm를 초과하지 않는, 약제학적 투여형.
- [0659] emb-55. emb-26 내지 54 중의 어느 하나에 있어서, 상기 전면 및 상기 배면의 기저 영역에 대한 평균 두께가 1mm 이상, 특히 약 6mm 이하인, 약제학적 투여형.
- [0660] emb-56. emb-26 내지 55 중의 어느 하나에 있어서, 상기 벌지가 상기 전면의 기저 영역으로부터 및/또는 상기 배면의 기저 영역으로부터 수직으로 평균 약 0.5mm 내지 약 2mm 연장되는, 약제학적 투여형.
- [0661] emb-57. emb-26 내지 56 중의 어느 하나에 있어서, 세로 방향에서의 길이가 약 5mm 내지 약 30mm, 특히 약 15mm 내지 약 25mm의 범위이고, 너비가 약 5mm 내지 약 15mm, 특히 약 7mm 내지 약 12mm의 범위이고, 기저 영역에 대한 두께가 약 1mm 내지 약 6mm, 특히 약 2mm 내지 약 4mm 범위인, 약제학적 투여형.
- [0662] emb-58. emb-26 내지 57 중의 어느 하나에 있어서, 특히 압출된 단일체 괴상으로부터 형성된 단일체인, 약제학적 투여형.
- [0663] emb-59. emb-26 내지 58 중의 어느 하나에 있어서, 용융 압출로 수득된 단일체 괴상으로부터 다이와 펀치를 사용하여 압축을 통해 제조된, 약제학적 투여형.
- [0664] emb-60. emb-58 또는 59에 있어서, 주위 온도를 나타내는 용융 압출된 단일체 괴상을 압축시켜 수득된, 약제학적 투여형.
- [0665] emb-61. emb-58 내지 60 중의 어느 하나에 있어서, 상기 압출된 단일체 괴상이 압축 전에 절단된, 약제학적 투여형.
- [0666] emb-62. emb-58 내지 61 중의 어느 하나에 있어서, 용융 압출이 2축 압출기로 수행되는, 약제학적 투여형.
- [0667] emb-63. emb-1 내지 62 중의 어느 하나에 있어서, 적어도 부분적으로 피복물을 추가로 포함하는, 약제학적 투여형.
- [0668] emb-64. 함유된 약리학적 활성 화합물(A)이 제어 방출되고, 연장 방향 E_1 에서 500N 이상의 파단강도(B_1)을 갖고, 연장 방향 E_2 에서 500N 미만의 파단강도(B_2)를 갖는, 약제학적 투여형.
- [0669] emb-65. emb-64에 있어서, E_1 이 E_2 에 직각인, 약제학적 투여형.
- [0670] emb-66. emb-64 또는 65에 있어서, E_2 가 주요 연장 방향인, 약제학적 투여형.
- [0671] emb-67. emb-64 내지 66 중의 어느 하나에 있어서, 연장 방향 E_2 에서 B_2 보다 큰 힘을 발휘할 경우, 또한 임의의 이들의 연장 방향에서 500N 이상의 파단강도를 갖는 단편을 제공하는, 약제학적 투여형.

- [0672] emb-68. emb-67에 있어서, 각 단편의 용적이 약제학적 투여형의 5용적% 이상인, 약제학적 투여형.
- [0673] emb-69. emb-64 내지 68 중의 어느 하나에 있어서, 전제 표면 $S(\text{mm}^2)$ 가 다음 요건을 만족시키는 약제학적 투여형:
- [0674] $S \geq A \cdot W^{\frac{2}{3}}$
- [0675] 상기 식에서,
- [0676] A는 4.5이고,
- [0677] W는 약제학적 투여형의 총 중량(mg)이다.
- [0678] emb-70. emb-69에 있어서, A가 6.2인, 약제학적 투여형.
- [0679] emb-71. emb-64 내지 70 중의 어느 하나에 있어서, 연장 방향 E_2 에서 힘을 발휘할 경우, 힘의 양이 파단강도 (B_2)에 달할 경우, 변형이 투여형의 파괴를 유도하는 견인력을 유발하도록 변형되는, 약제학적 투여형.
- [0680] emb-72. emb-64 내지 71 중의 어느 하나에 있어서, 시험관내 조건하에 약제학적 투여형에 최초로 함유된 약리학적 활성 화합물을 0.5h 후 1.0 내지 35중량%, 1h 후 5.0 내지 45중량%, 2h 후 10 내지 60중량%, 4h 후 15중량% 이상, 6h 후 20중량% 이상, 8h 후 25중량% 이상, 12h 후 30중량% 이상 방출하는, 약제학적 투여형.
- [0681] emb-73. emb-64 내지 72 중의 어느 하나에 있어서, 이의 주요 연장 방향에 대해 반지름 대칭이 아닌 약제학적 투여형.
- [0682] emb-74. emb-64 내지 73 중의 어느 하나에 있어서, 투여형의 주요 연장 영역에 대해 직각인 투여형의 최대 연장 부가 주요 연장 영역에 평행한 투여형의 외상의 중심으로부터 떨어져 있는, 약제학적 투여형.
- [0683] emb-75. emb-64 내지 74 중의 어느 하나에 있어서, 이의 표면의 일부가 블록하고, 이의 표면의 또 다른 부분이 오목한 약제학적 투여형.
- [0684] emb-76. emb-64 내지 75 중의 어느 하나에 있어서, 중량 평균 분자량이 $100,000 \text{ g mol}^{-1}$ 인 중합체(C)를 함유하는, 약제학적 투여형.
- [0685] emb-77. emb-76에 있어서, 중합체(C)가 폴리알킬렌 옥사이드를 포함하는, 약제학적 투여형.
- [0686] emb-78. emb-64 내지 77 중의 어느 하나에 있어서,
- [0687] - 약제학적 투여형의 표면의 일부가 블록하고, 이의 표면의 다른 부분이 오목하고;
- [0688] - 약리학적 활성 화합물(A)가 향정신적으로 작용하는 물질이고;
- [0689] - 약리학적 활성 화합물(A)의 함량이, 투여형의 총 중량을 기준으로 하여, 0.5중량% 이상이고;
- [0690] - 중합체(C)의 중량 평균 분자량이 $200,000 \text{ g/mol}$ 이상인 폴리알킬렌 옥사이드이고;
- [0691] - 중합체(C)의 함량이, 투여형의 총 중량을 기준으로 하여, 15중량% 이상이고;
- [0692] - 약리학적 활성 화합물(A)가 중합체(C)에 매립되고;
- [0693] - 약제학적 투여형이 하루에 1번 또는 하루에 두 번 경구 투여되도록 개조되고;
- [0694] - 약제학적 투여형이 열성형되는, 약제학적 투여형.
- [0695] emb-79. 즉시 방출 또는 지연 방출 경구 투여형으로서의 emb-1 내지 25 중의 어느 하나에 따르는 약제학적 투여형의 용도.
- [0696] emb-80. 내탐퍼성 또는 내파단성 지연 방출 경구 투여형으로서의 emb-26 내지 78 중의 어느 하나에 따르는 약제학적 투여형의 용도.
- [0697] emb-81. emb-1 내지 78 중의 어느 하나에 따르는 약제학적 투여형의 유효량을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하고, 약제학적 활성 성분, 남용하기 위한 약제학적 활성 성분 및 약리학적 활성 화합물(A)는 각각 진통제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 치료를 필요로 하는 환자의 통증 치료 방법.

- [0698]

본 발명은 실시예를 참조로 하여 이하 설명한다. 이들 설명은 단지 예시로서 제공되고, 본 발명의 일반적 개념 및 범위를 제한하지 않는다.
- [0699]

실시예 1 :
- [0700]

제형화 실시예
- [0701]

A. 지연 방출 제형용 제형화 실시예
- [0702]

활성 성분(들) 0.01-50%(w/w)
- [0703]

점성의 친수성 중합체(들) 0.01-80%(w/w)
- [0704]

에비젤라틴화 전분 5-80%(w/w)
- [0705]

약제학적으로 허용되는 제형화 제제 100%(w/w)가 되도록 하는 양.
- [0706]

활성 성분(들) 0.01-50%(w/w)
- [0707]

하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하는 점성의 친수성 중합체(들) 0.01-80%(w/w)
- [0708]

에비젤라틴화 전분 5-80%(w/w)
- [0709]

약제학적으로 허용되는 제형화 제제 100%(w/w)가 되도록 하는 양.
- [0710]

활성 성분(들) 0.01-50%(w/w)
- [0711]

점성의 친수성 중합체(들) 0.01-80%(w/w)
- [0712]

에비젤라틴화 전분 5-15%(w/w)
- [0713]

약제학적으로 허용되는 제형화 제제 100%(w/w)가 되도록 하는 양.
- [0714]

활성 성분(들) 0.01-50%(w/w)
- [0715]

하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하는 점성의 친수성 중합체(들) 0.01-80%(w/w)
- [0716]

에비젤라틴화 전분 5 내지 15%(w/w)
- [0717]

약제학적으로 허용되는 제형화 제제 100%(w/w)가 되도록 하는 양.
- [0718]

활성 성분(들) 0.01-50%(w/w)
- [0719]

점성의 친수성 중합체(들) 0.01-80%(w/w)
- [0720]

에비젤라틴화 전분 5%(w/w)
- [0721]

약제학적으로 허용되는 제형화 제제 100%(w/w)가 되도록 하는 양.
- [0722]

활성 성분(들) 0.01-50%(w/w)
- [0723]

하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하는 점성의 친수성 중합체(들) 0.01-80%(w/w)
- [0724]

에비젤라틴화 전분 5%(w/w)
- [0725]

약제학적으로 허용되는 제형화 제제 100%(w/w)가 되도록 하는 양.

- [0726] 활성 성분(들) 0.01-50%(w/w)
- [0727] 하이드록시프로필 셀룰로스 25-62%(w/w)
- [0728] 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 0-16%(w/w)
- [0729] 예비젤라틴화 전분 5-15%(w/w)
- [0730] 약제학적으로 허용되는 제형화 제제 100%(w/w)가 되도록 하는 양.
- [0731] 상기 제형은 일반적으로 다음 방법에 따라 제조할 수 있다:
- [0732] (1.a) 하나 이상의 활성 성분, 예비젤라틴화 전분, 하나 이상의 점성의 친수성 중합체 및 임의로 약제학적으로 허용되는 제형화 제제의 일부 또는 모두를 혼합하고;
- [0733] (1.b) (1.a)하에 제조된 분말 혼합물을 압축기를 통해 작동시켜 플레이트를 수득하고;
- [0734] (1.c) 상기 생성된 플레이트를 파쇄하고 체질하여 과립을 수득하고;
- [0735] (1.d) 상기 생성된 과립을 임의로 약제학적으로 허용되는 제형화 제제 모두 또는 나머지와, 바람직하게는 균질해질 때까지 혼합한다.
- [0736] 활성 성분(들)이 난용성, 약간 수용성, 매우 약간 수용성, 실질적으로 수 불용성 또는 수 불용성 약물 또는 pH 의존성 용해도를 갖는 약물, 특히 알칼리성 약물일 경우, 활성 성분(들)은 하나의 양태에서, 제어 방출 제형에 사이클로덱스트린 또는 이의 유도체 또는 상기한 바와 같은 또 다른 수용성 중합체와의 긴밀한 혼합물로서 도입될 수 있다. 상기한 경우, 본 제어 방출 제형의 제조방법은 추가의 제1 단계, 즉
- [0737] (2.a) 하나 이상의 활성 성분 및 수용성 중합체를 긴밀하고 혼합하고;
- [0738] (2.b) (2.a)하에 제조된 긴밀한 혼합물을 예비젤라틴화 전분, 하나 이상의 점성의 친수성 중합체 및 임의로 약제학적으로 허용되는 제형화 제제의 일부 또는 모두와 혼합하고;
- [0739] (2.c) (2.b)하에 제조된 분말 혼합물을 압축기를 통해 작동시켜 플레이트를 수득하고;
- [0740] (2.d) 생성되는 플레이트를 파쇄하고 체질하여 과립을 수득하고;
- [0741] (2.e) 생성되는 과립을 임의로 약제학적으로 허용되는 제형화 제제 모두 또는 나머지와 바람직하게는 균질해질 때까지 혼합한다.
- [0742] 이어서, 상기한 방법에 의해 수득된 제형은, 하나의 양태에서, 정제화기에서 본 발명의 정제용으로 개조된 펀치 및 다이를 갖는 정제화기에서 상기한 방법으로부터 생성되는 최종 블렌드, 즉 (1.d) 또는 (2.e)하에 생성되는 블렌드를 정제화시킴으로써 본 발명에 따르는 정제로 압축시킬 수 있다.
- [0743] 상기한 방법의 단계 (1.b) 또는 (2.c)에서 언급된 압축기는 분말 혼합물이 분말 혼합물 상에 압력을 가하는 두 롤러 사이에서 작동하는 장치이다. 이러한 방식으로, 혼합물을 압축시키고, 시트 또는 플레이트를 형성한다. 압축기는, 예를 들어, Gerteis사(Jona, Swiss)로부터, 예를 들어, Polygran 3W compactor로서 시판된다.
- [0744] 제어 방출 제형을 제조하기 위한 상기 일반적 경로는, 예를 들어, 상기 기술된 단계 이외의 다른 단계에서 특정 성분을 첨가함으로써 당업자가 변형시킬 수 있다.
- [0745] 압축 단계를 포함하는 상기 제조 경로의 대안으로서, 상기 혼합물을 또한 직접 압축을 사용하여 정제화할 수 있다. 직접 압축 기술을 사용할 경우, 본 발명의 목적하는 정제 형태의 다이 또는 매트릭스에 정제 조성물을 갖는 분말 혼합물을 충전시킨 다음, 목적하는 정제용으로 개조된 펀치로 천공시킨다. 이러한 정제화의 이점은 일반적으로 적은 단계를 필요로 한다는 점이다. 직접 압축 정제화용 장치는 당업자에게 공지되어 있다. 이들 장치는 혼합물의 유동학적 특성이 강제된 공급 없이 다이 또는 매트릭스를 충전시키기에 적합하지 않을 때마다 강제된 공급 시스템을 필요로 한다.
- [0746] 본 발명에 따르는 지연 방출 제형의 예
- | | | |
|--------|-------------------|----------|
| [0747] | 시스아프리트-(L)-타르트레이트 | 52.92mg |
| [0748] | 락토스 일수화물 200 메시 | 149.43mg |

[0749]	하이드록시프로필 메틸셀룰로스 2208	74.1mg
[0750]	하이드록시프로필 셀룰로스	228.00mg
[0751]	드럼 건조된 왁스성 옥수수 전분	28.5mg
[0752]	마그네슘 스테아레이트	2.85mg
[0753]	콜로이드성 무수 실리카	5.7mg
[0754]	활석	28.5mg

[0755] 상기 분말 혼합물의 제조

[0756] 시스아프리트-(L)-타르트레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 드럼 건조된 왁스상 옥수수 전분, 락토스 충전제를 유성 혼합기에서 혼합한 다음, 무수 압축기를 사용하여 압축시킨다. 콤팩트를 파쇄하고, 체질하고 유성 혼합기에서 콜로이드성 무수 실리카와 혼합한다. 마그네슘 스테아레이트를 첨가하고, 혼합한다.

[0757] 이어서, 상기 혼합물을 본 발명에 따르는 정제로 압축시킬 수 있다.

[0758] B. 즉시 방출 제형의 제형화 실시예

[0759] 100g의 활성 성분(들), 570g 락토스 및 200g 전분의 혼합물을 충분히 혼합한 다음, 약 200ml의 물 중의 5g 나트륨 도데실 설페이트 및 10g 폴리비닐피롤리돈(Kollidon-K 90®)의 용액으로 적신다. 습윤 분말 혼합물을 체질하고, 건조시키고, 다시 체질한다. 이어서, 100g 미세결정성 셀룰로스(Avicel®) 및 15g의 수소화 식물성 오일(Sterotex®)을 첨가한다. 전체를 충분히 혼합한다.

[0760] 이어서, 상기 혼합물을 본 발명에 따르는 정제로 압축시켜 각각 10mg의 활성 성분을 포함하는 10000개의 정제를 획득할 수 있다.

[0761] 실시예 2:

[0762] 약제학적 투여형은 다음 조성물로부터 제조된다:

	I-1 (#1)	I-2 (#2)	C-1
타펜타돌 HCl	291.20	291.20	291.20
PEO Mw 7 Mio g/mol	245.00	245.00	
PEO Mw 5 Mio g/mol			247.70
폴리에틸렌 글리콜 6000	65.10	65.10	65.00
HPMC 100,000 mPas	98.00	98.00	45.50
α-토코페롤	0.70	0.70	0.65
합	700.00	700.00	650.00
정제 제형	9x21 H0	9x21 H0	9x21 타원형

[0763]

[0764] 291.20mg 타펜타돌 HCl은 250mg 타펜타돌 유기 염기에 상응한다.

[0765] 일반적 절차:

[0766] 폴리에틸렌 옥사이드를 90℃에서 용융시키고, α-토코페롤 총량을 이에 용해시켰다. 이어서, 타펜타돌 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스(HPMC)를 70℃의 온도에서 5분 동안 신속한 혼합기에서 혼합했다. 폴리에틸렌 옥사이드 및 α-토코페롤의 용융물을 혼합물에 10분 내에 적가했다. 이렇게 획득된 과립을 테이퍼 체질기에서 체질한 다음 자유 낙하 혼합기에서 15분 동안 혼합했다. 분말 혼합물을 압출기에 중량 측정 투여했다. 압출은 직경 8mm의 가열가능한 둥근 다이가 장착된 유형 Micro 27 GL 40 D(Leistritz, Numburg, Germany)의 2축 압출기

로 수행했다.

[0767] 다음 압출 조건이 조정된다:

[0768] 축의 회전수: 100Upm

[0769] 처리량: 4kg/h

[0770] 생성물 온도: 120℃

[0771] 셀 온도: 100℃

[0772] 뜨거운 압출물을 콘베이어 벨트 상에서 냉각시키고, 냉각된 압출 스트랜드를 각각 700mg으로 칭량되는 절단 단편으로 분쇄했다. 절단 단편을 방심 압축기로 성형했다. 본 실시예 I-1 및 I-2의 정제는 H-폴린저(9*21 H0, "내부 코트야드"를 갖는 유형 21x9 WR 1.9, Notter, Olbronn-Durm, Germany)로 성형하고, 비교 실시예 C-1의 정제는 통상의 타원형 폴린저로 성형했다.

[0773] 본 실시예 I-1 및 I-2의 정제는 다음 치수를 갖는다(도 9b에 따르는 기저 높이 H; 도 10에 따르는 너비, 높이 및 길이 a, b 및 c)(평균 값 n = 10):

a		9.06	H0-폴린저 제조업자는 기본 높이(H)의 함수로서 성형된 정제의 표면과 용적에 대한 다음 수학적식을 제공한다:
	a ₁	3.17	
	a ₂	2.72	
	a ₃	3.17	
b		4.52	용적 = 94.3 + 171.6 x H [mm³] = <u>638.3 mm³</u>
	b ₁	0.99	
	b ₂	2.54	
	b ₃	0.99	
c		20.49	표면 = 382 + 52.3 x H [mm²] = <u>547.8 mm²</u>
	c ₁	3.26	
	c ₂	13.97	
	c ₃	3.26	
H		3.17	

[0774]

[0775] 비교용으로, 비교 실시예 C-1에 따르는 약제학적 투여형의 표면은 약 459mm²인 것으로 추산되었다(문헌(참조: Eudragit® Application Guidelines, 10th edition, 07/2007, Rohm GmbH, Darmstadt, page 25)에 따른 추산).

[0776] 요건 $S \geq A \cdot W^{2/3}$ 에 의한 본 실시예 I-1 및 I-2 및 비교 실시예 C-1에 따르는 약제학적 투여형의 보정은 다음 표에 요약한다:

	I-1 / I-2	C-1
중량 W	700 mg	650 mg
표면 S	548 mm²	459 mm²
S / W	0.783	0.706
A [S = A • W ^{2/3}]	6.95	6.12

[0777]

[0778] 실시예 3:

[0779] 정제의 용해 프로파일은 다음 조건하에 조사했다: 싱커가 장착된 페들 장치, 50rpm, 37±5℃, 900mL 모의실험된 장액 pH 6.8(인산염 완충제).

[0780] 결과는 도 21 내지 24에 나타낸다.

[0781] 도 21은 제조 직후, 본 실시예 I-2에 따르는 정제(H-형상)의 방출 프로파일이 비교 실시예 C-1에 따르는 정제(타원형)의 방출 프로파일에 필적할 만하다는 것으로 보여준다.

[0782] 도 22는 본 실시예 I-1에 따르는 정제(H-형상)의 방출 프로파일이 본 실시예 I-2에 따르는 정제(H-형상)의 방출 프로파일에 필적할 만하다 것, 즉 상이한 배치가 재생가능한 결과를 제공한다는 것을 보여준다.

[0783] 도 23은 비교 실시예 C-1에 따르는 정제(타원형)의 방출 프로파일이 저장시(각각, 40℃, 6개월; 25℃ 9개월; 및 30℃ 9개월) 변한다는 것을 보여준다.

[0784] 도 24는 본 실시예 I-2에 따르는 정제(H-형상)의 방출 프로파일이 안정하다, 즉 저장시(각각, 40℃, 6개월; 25℃ 9개월; 및 30℃ 9개월) 변하지 않는다는 것을 보여준다.

[0785] 이들 실험적 발견은 본 발명에 따르는 약제학적 투여형이 방출 프로파일과 관련하여 비교용 약제학적 투여형의 저장 안정성보다 더 우수한 저장 안정성을 갖는다는 것을 입증한다.

[0786] 실시예 4

[0787] 실시예 2에 따라, 약제학적 투여형은 다음 조성물로부터 제조되었다:

[mg]	C-2	C-3	C-4	I-3	I-4
타펜타돌 HCl	58.24	116.48	174.72	232.96	291.20
PEO Mw 7 Mio g/mol	225.16	187.12	166.83	260.39	245.00
폴리에틸렌 글리콜 6000	60.00	40.00	45.00	65.00	65.10
HPMC 100,000 mPas	56.00	56.00	63.00	91.00	98.00
α-토코페롤	0.60	0.40	0.45	0.65	0.70
합	400	400	450	650	700
정제 제형	타원형 7x17 mm	타원형 7x17 mm	타원형 7x17 mm	H-형상 9x21 mm	H-형상 9x21 mm

[0788]

[0789] 또한, 232.96mg 타펜타돌 HCl(C-5) 및 291.20mg 타펜타돌 HCl(C-6)을 함유하는 2개의 비교용 H-형상 정제(9x21mm)를 고분자량의 폴리알킬렌 옥사이드를 포함하지 않은 통상의 부형제로부터 압출시키지 않고 제조했다.

[0790] 약제학적 투여형의 파단강도는 일정한 속도 120mm/분에서 Sotax® HT100으로 측정했다. 정제는, 투여형이 개별적 단편으로 파열되든 되지 않든지의 여부에 무관하게, 측정 동안 힘이 측정 동안 관찰된 최대 힘의 25%의 한계치 이하로 강하될 경우 파단 강도 시험에 실패한 것으로 간주했다.

[0791] 모든 값은 10회 측정(n= 10)의 평균으로 제시된다.

[0792] 파단강도 측정 결과는 본원에서 이하 표에 요약한다:

	형태	조의 타입	하기에 따른 방향	파단강도
C-2	타원형	평편	도 18b)	> 500N
C-3	타원형	평편	도 18b)	> 500N
C-4	타원형	평편	도 18b)	> 500N
C-5	H-형상	평편	도 18b)	188N
C-6	H-형상	평편	도 18b)	188N
I-3	H-형상	평편	도 18b)	349N
I-4	H-형상	평편	도 18b)	399N
I-3	H-형상	엠보싱무늬/만입부	도 20a)	> 500N
I-4	H-형상	엠보싱무늬/만입부	도 20a)	> 500N
I-3	H-형상	엠보싱무늬/만입부	도 20c)	> 500N
I-4	H-형상	엠보싱무늬/만입부	도 20c)	> 500N

[0793]

[0794] 상기 파단강도는 본 실시예 I-3 및 I-4에 따르는 투여형이 도 20a 및 20c에 따라(E₁) 측정될 경우, 심지어 시험기 조에 엠보싱무늬 및 만입부가 장착될 경우조차 500N(B₁) 이상의 파단강도를 나타내는 반면, 이들은 도 18b에 따라(E₂) 측정될 경우 500N(B₂) 미만의 파단강도를 나타낸다는 것을 입증한다.

[0795] 그럼에도 불구하고, 도 18b에 따라(E₂) 측정될 경우, 본 실시예 I-3 및 I-4에 따르는 투여형의 파단강도(B₂)는 압출 없이 통상의 부형제로부터 제조된 H-형 투여형(C-5 및 C-6)의 파단강도보다 훨씬 높다.

[0796] 추가로, 예를 들어, 국제공개공보 제W02005/016314호 또는 제W02005/016313호에 기재된 것과 같은 증가된 파단강도를 갖는 비교용 타원형 정제(C-2, C-3 및 C-4)는 도 18b에 따라 측정될 경우, 500N 이상의 파단강도를 나타낸다. 이러한 타원형 정제는 각각 및 모든 연장 방향에서 500N 이상의 파단강도를 나타내고, 따라서 본 발명에 따르는 약제학적 투여형과 구별된다.

[0797] 실시예 5

[0798] 정제 eq200mg 타펜타돌을 2개의 상이한 정제 형상으로 압출(3.5kg/h)에 의해 제조했다. 조성물은 실질적으로 동일하고(α 토코페롤에서 최소 편차), 동일 중량을 가졌다.

[0799] 정제 eq200mg 타펜타돌의 조성(mg):

정제	5.1		5.2	
타펜타돌 HCL	232.96 mg	34.9%	232.96 mg	34.9%
PEO Mw 5 Mio	300.38 mg	45%	300.38 mg	45%
HPMC 100 000	66.75 mg	10%	66.76 mg	10%
PEG	66.58 mg	9.975%	66.76 mg	10%
α 토코페롤	0.83 mg	0.125%	0.66 mg	0.1%
정제 중량	667.5 mg		667.5 mg	

[0800]

[0801] 타펜타돌 eq200mg에 대한 약물 방출률은 50rpm 패들 속도, USP 장치 II, USP 완충제 pH 6.8에서 용해 시험했다:

	5.1	5.2
[%]	표준 형상	H0 형상
	평균	평균
30 분	10.8	14.9
120 분	29.8	34.5
240 분	44.3	51.3
600 분	77.3	84.8

[0802]

[0803] 실시예 6

[0804] 정제 eq250mg 타펜타돌을 상이한 정제 형상으로 압출(3.5kg/h)시켜 제조했다. 조성은 다음 표에 제시한다.

[0805] eq250mg 타펜타돌 정제의 조성(mg)::

실험	6	
타펜타돌 HCL	291.20 mg	34.9%
PEO Mw 5 Mio	375.47 mg	45%
HPMC 100 000	83.44 mg	10%
PEG	83.44 mg	10%
α 토코페롤	0.83 mg	0.1%
정제 중량	834.38 mg	

[0806]

[0807] 제1 세트의 비교용 정제는 통상의 타원형 플런저, 9x21mm로 성형했고, 제2 세트의 본 정제는 H-플런저(22.6*8.6 H1, 유형 CPS Batonett, C7084-1, Elisabeth EPMO, France)로 성형했다.

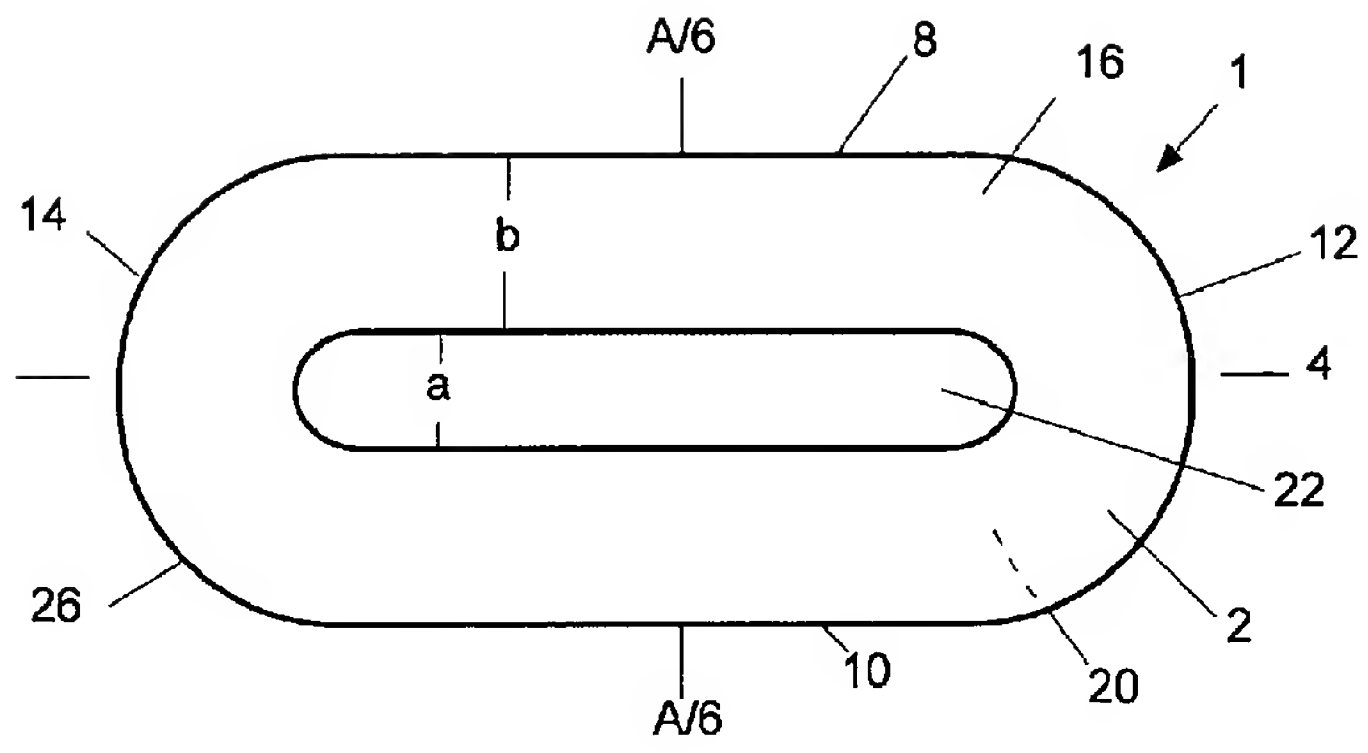
[0808] 타펜타돌 eq200mg에 대한 약물 방출률은 50rpm 패들 속도, USP 장치 II, USP 완충제 pH 6.8에서 용해 시험했다:

	표준 형상	
[%]	(9x21 mm)	H1-형상
	평균	평균
30 분	12.0	14.1
120 분	29.3	32.2
240분	46.2	48.2
600분	78.7	79.3

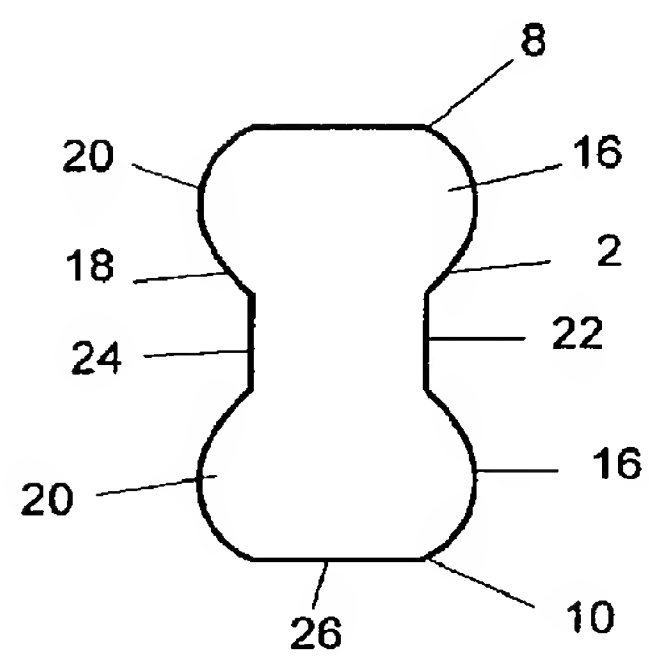
[0809]

도면

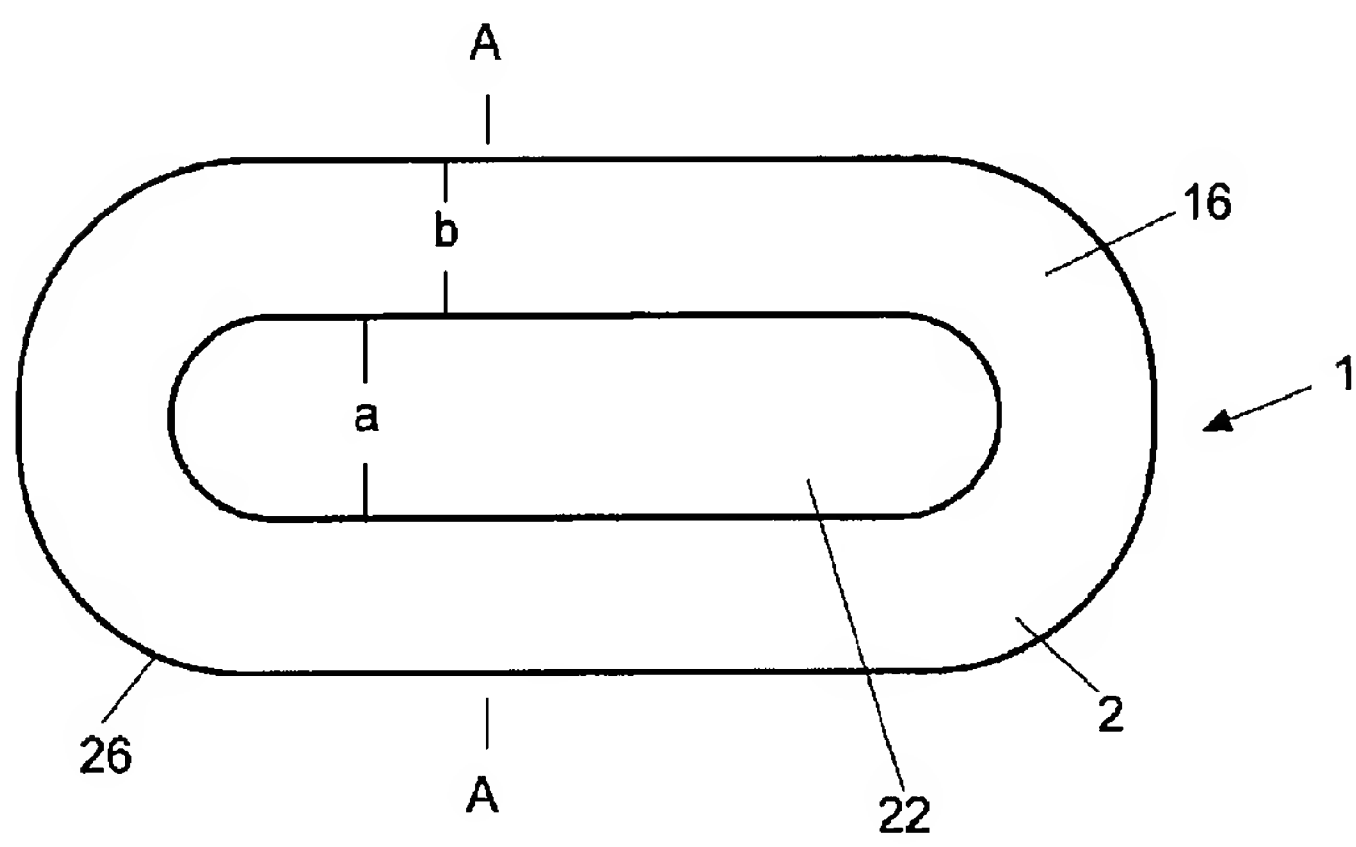
도면1a



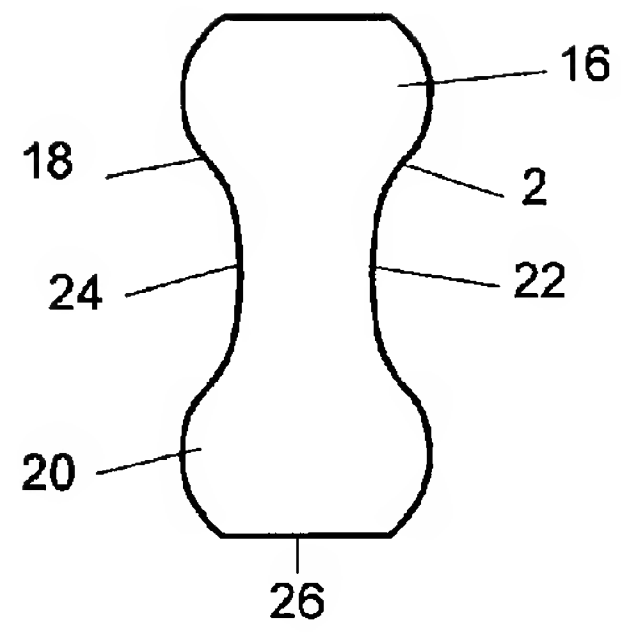
도면1b



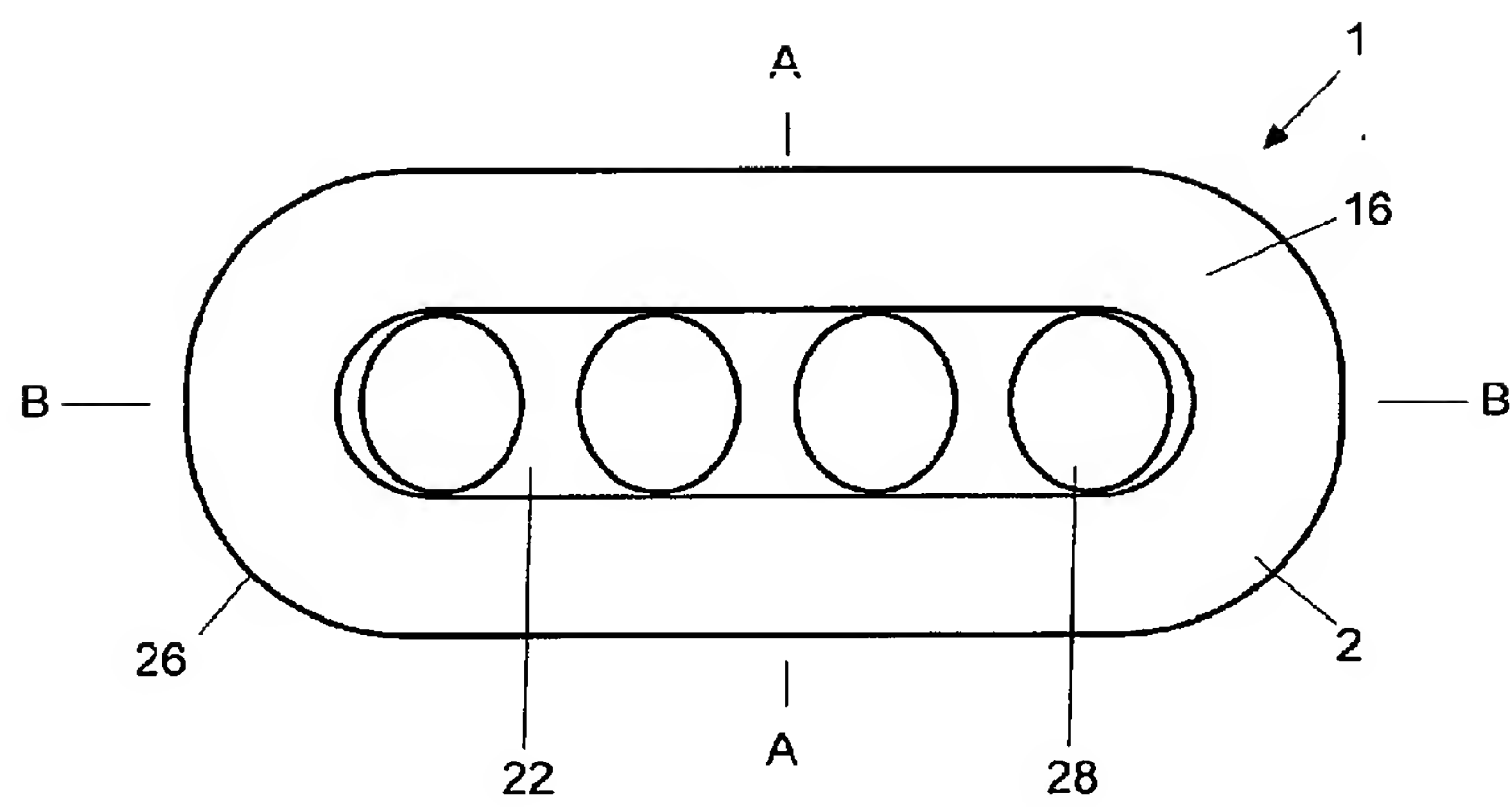
도면2a



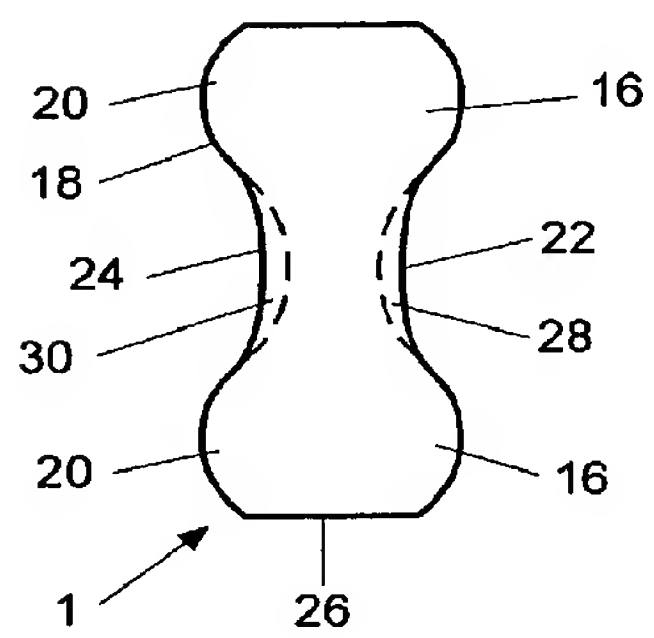
도면2b



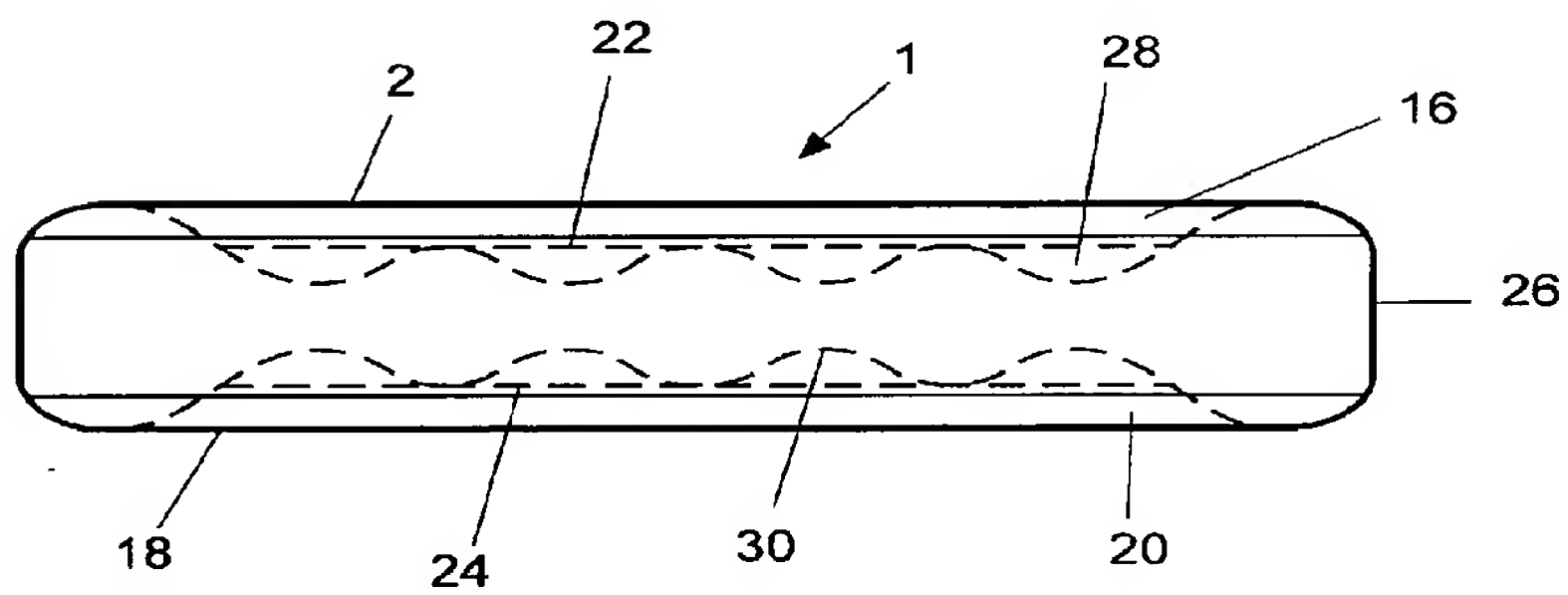
도면3a



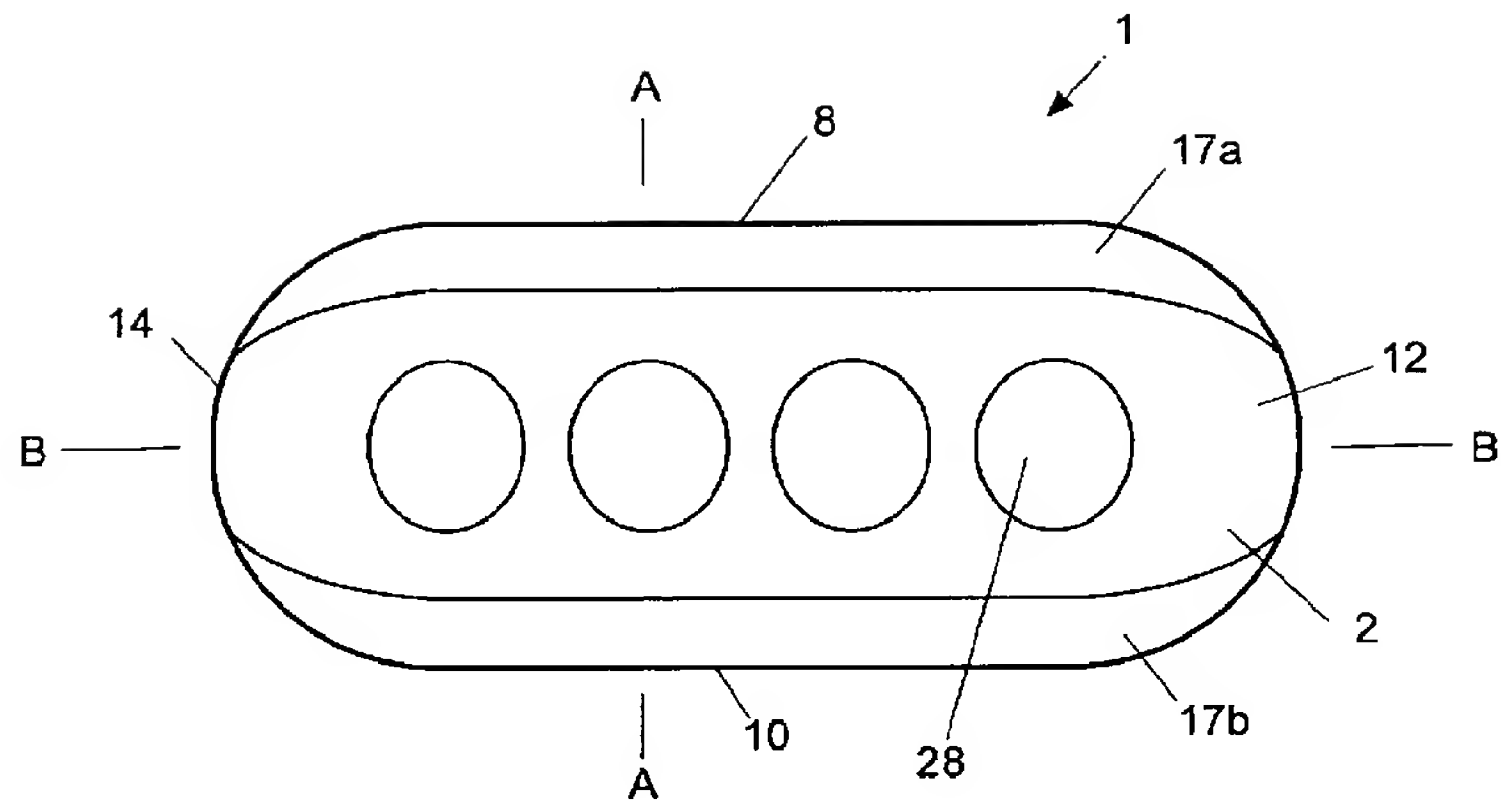
도면3b



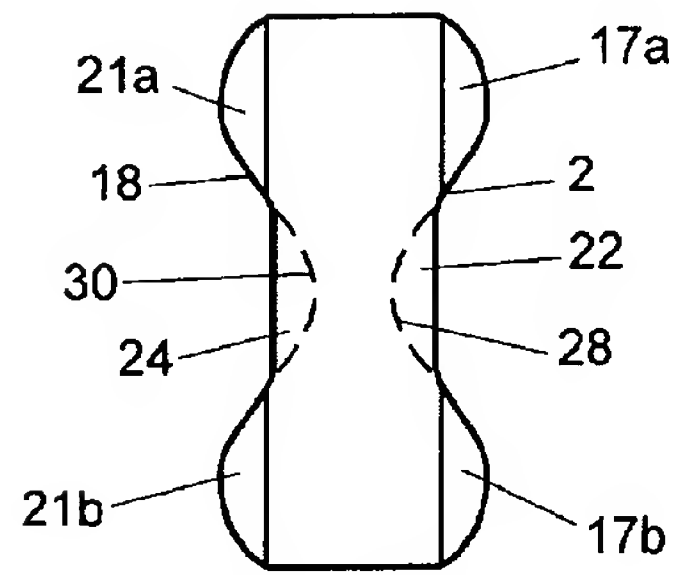
도면3c



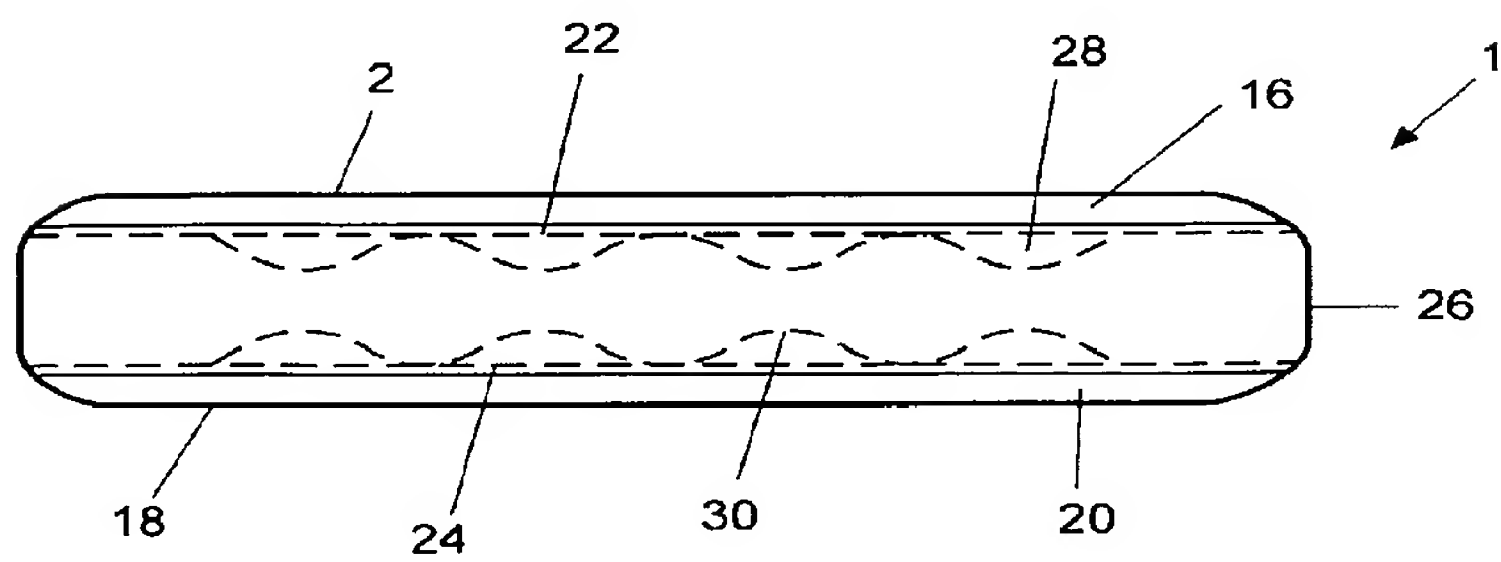
도면4a



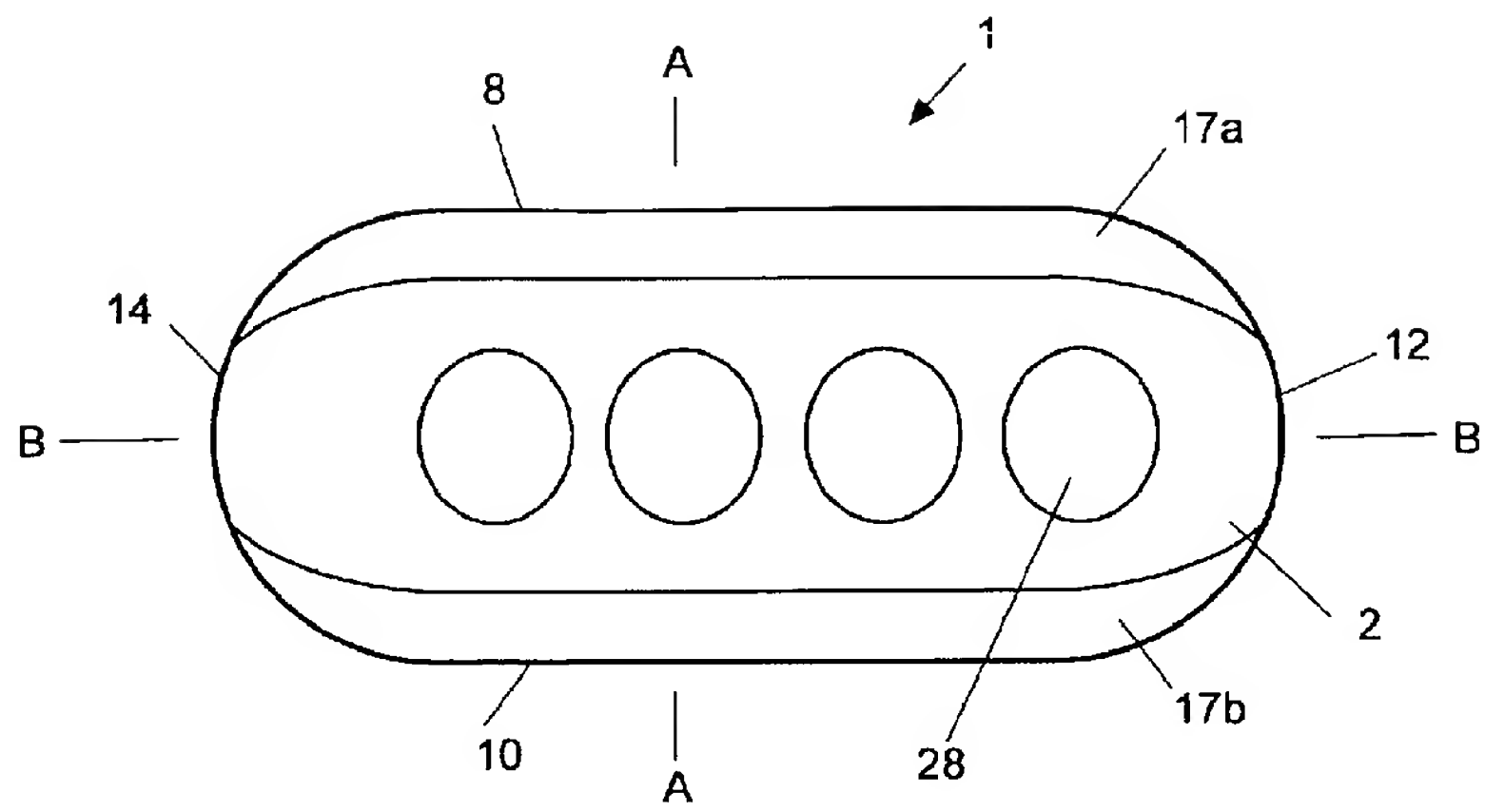
도면4b



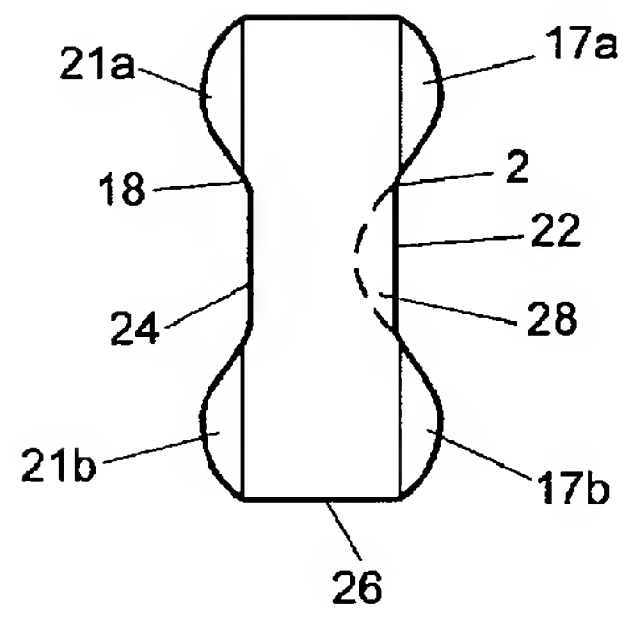
도면4c



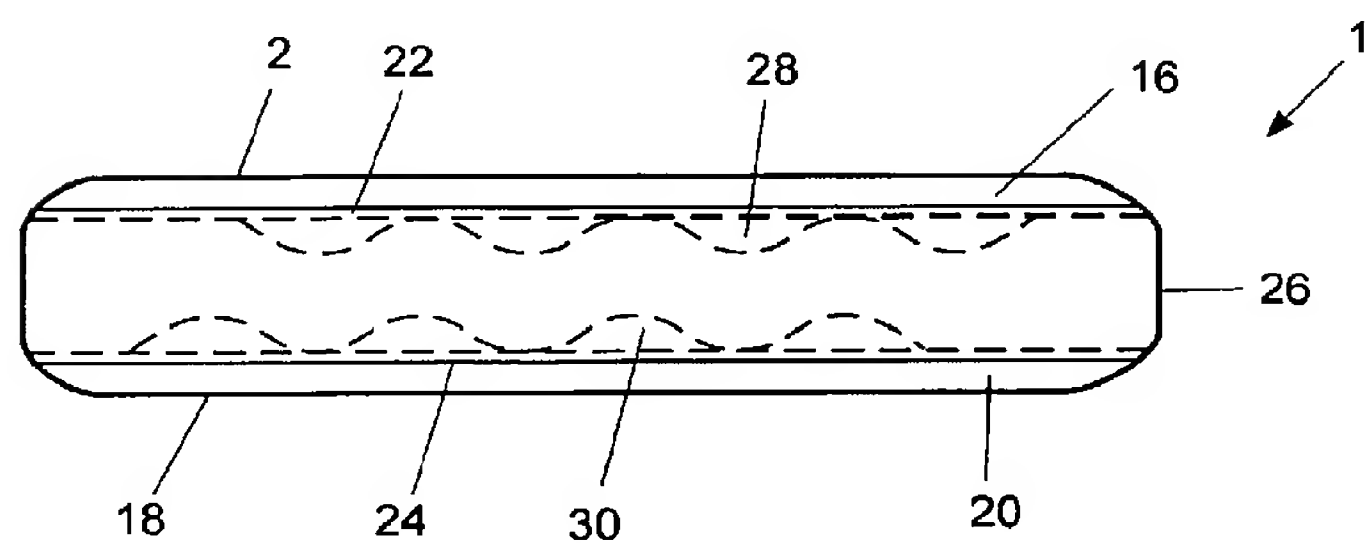
도면5a



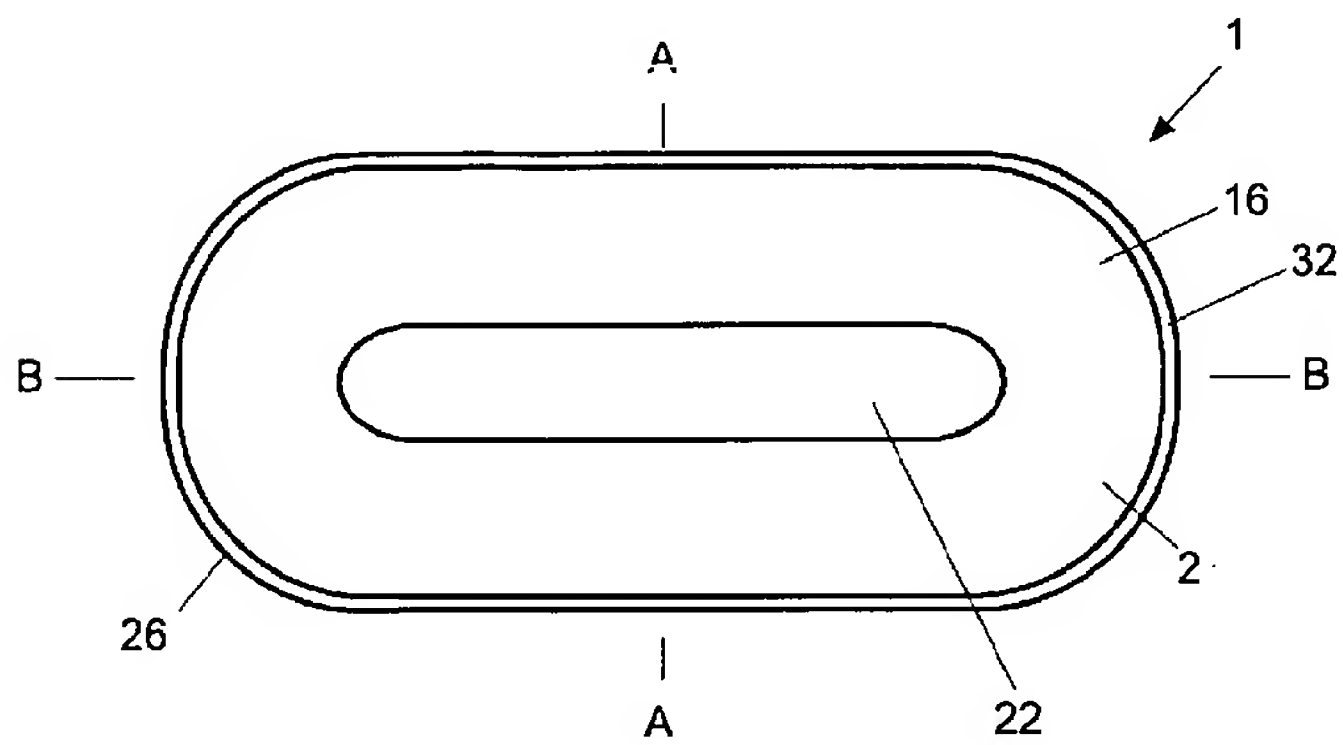
도면5b



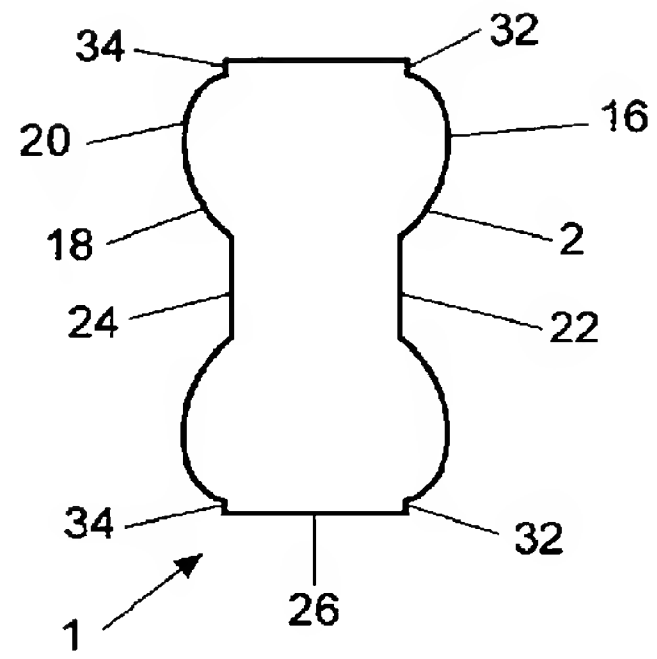
도면5c



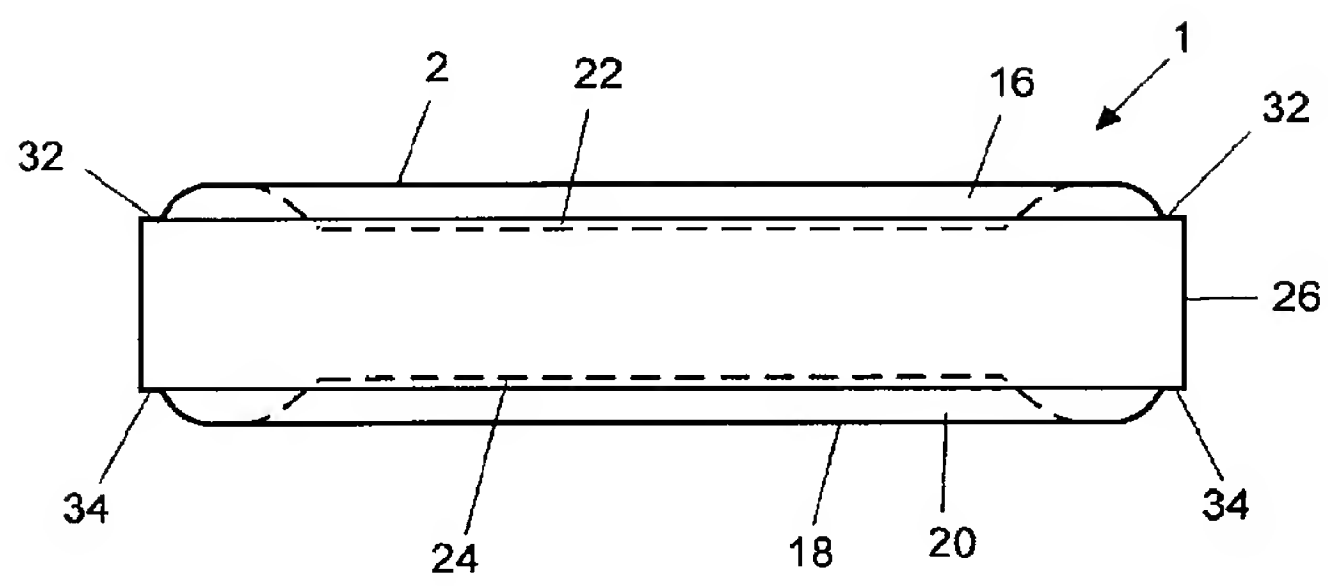
도면5a



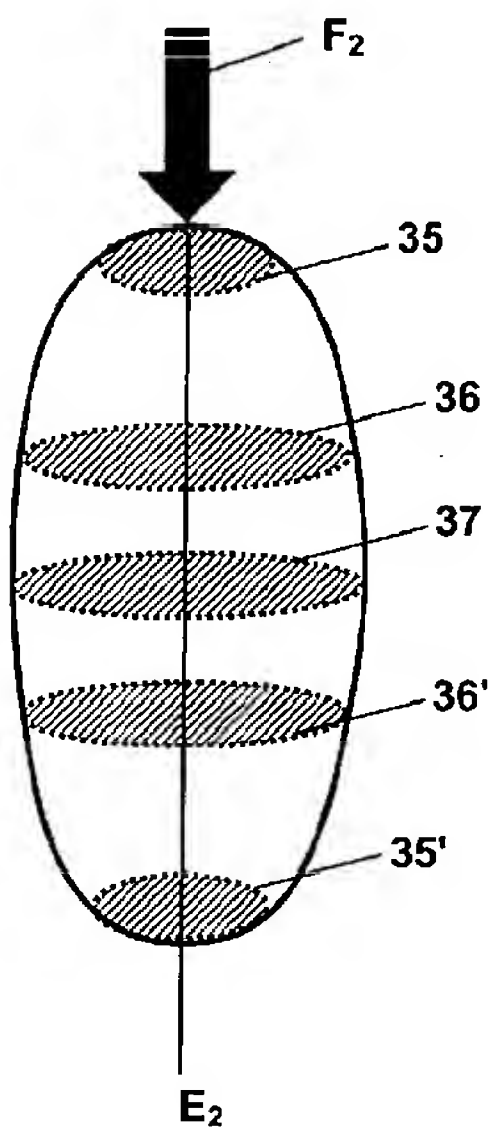
도면6b



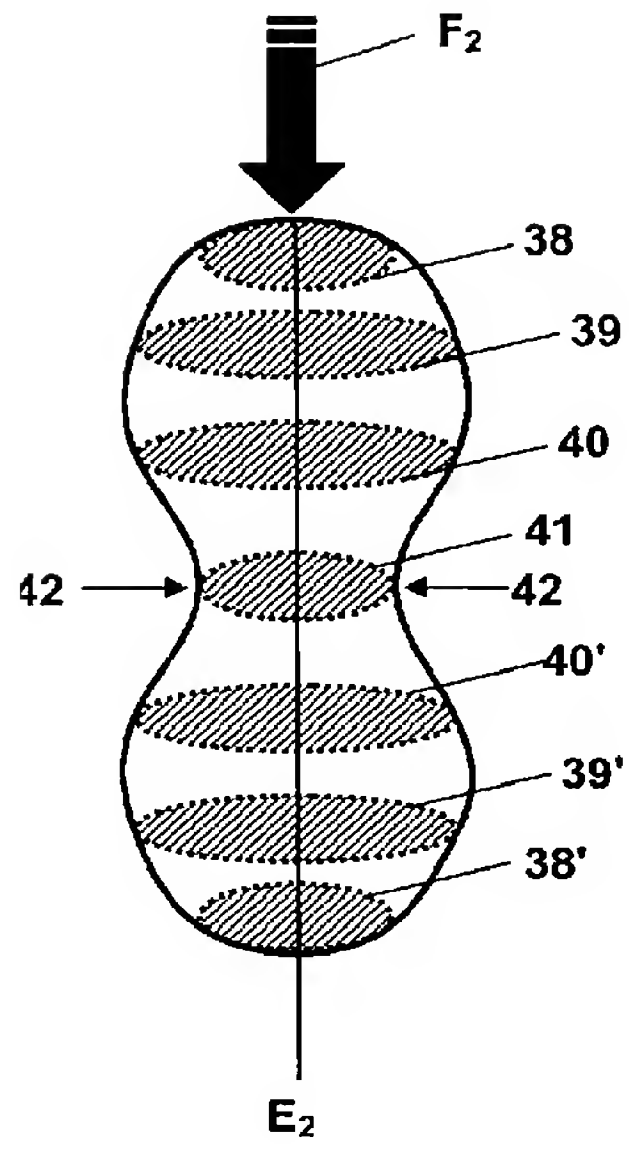
도면6c



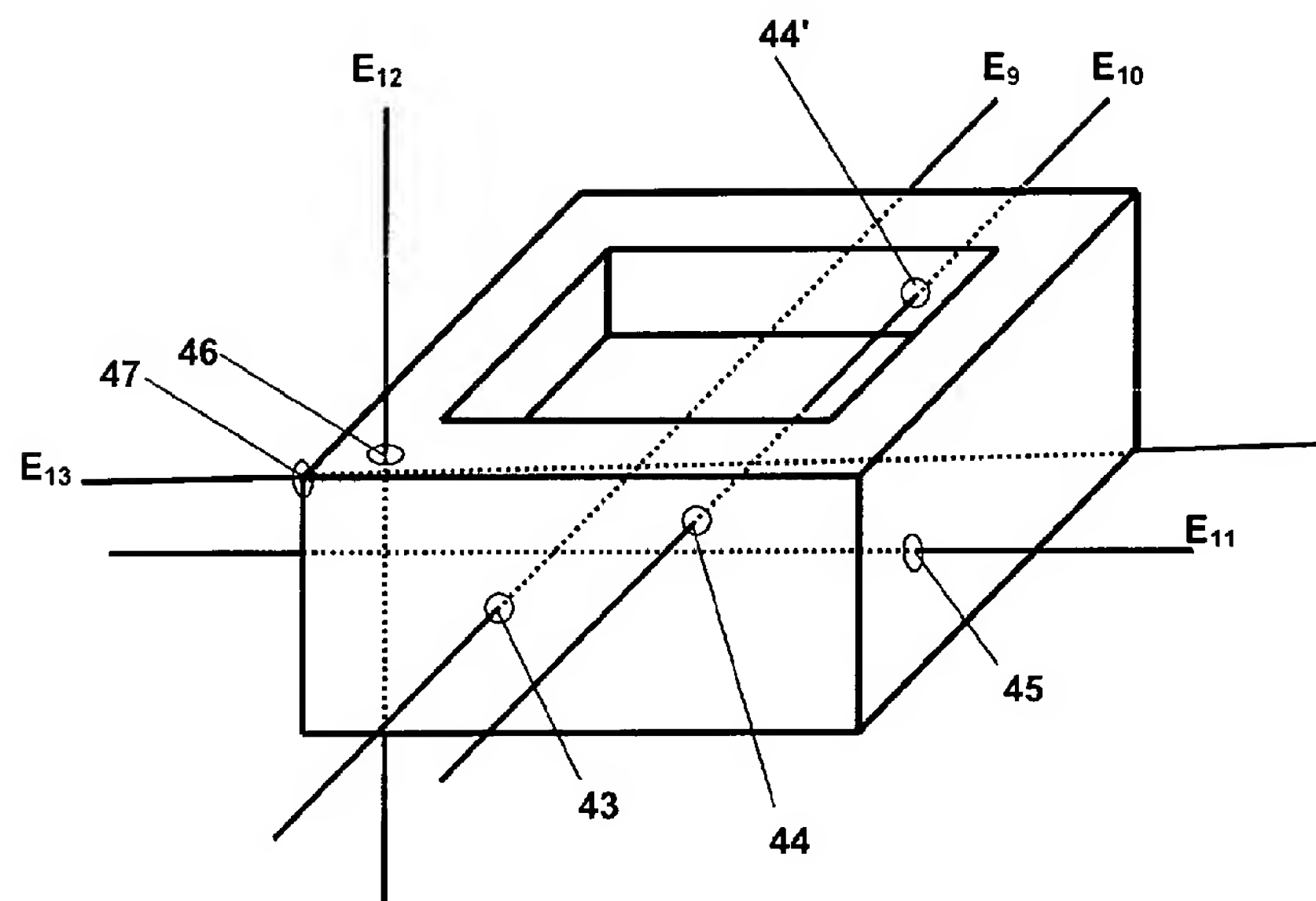
도면7a



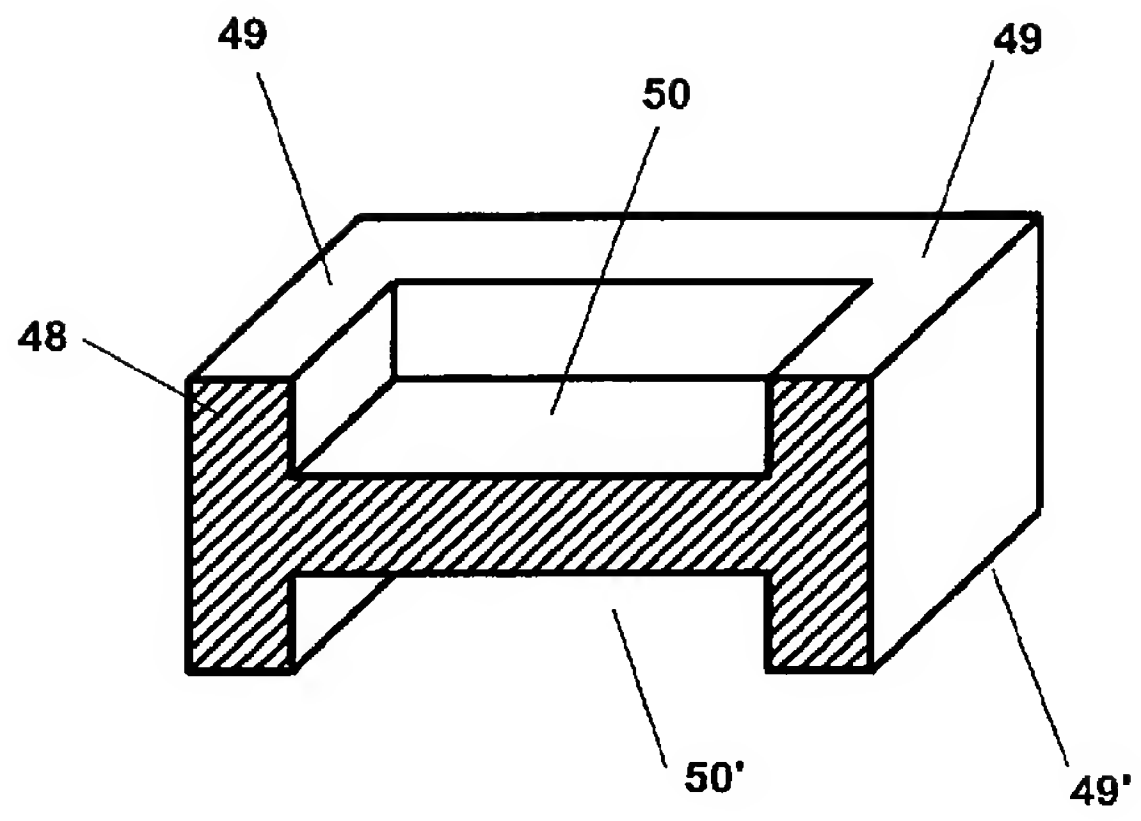
도면7b



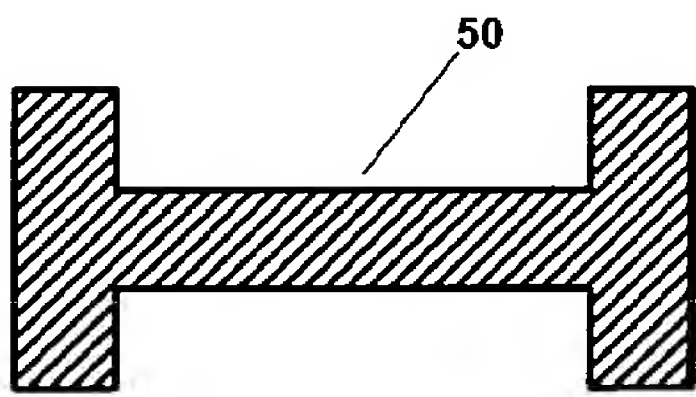
도면8a



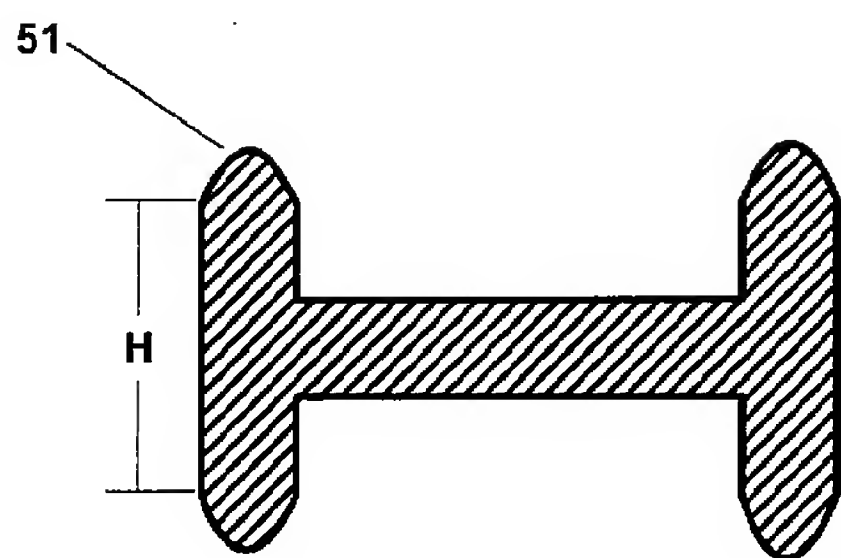
도면8b



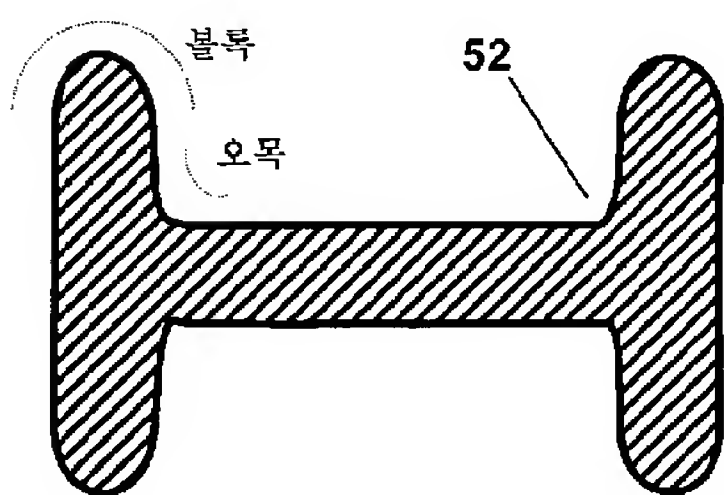
도면9a



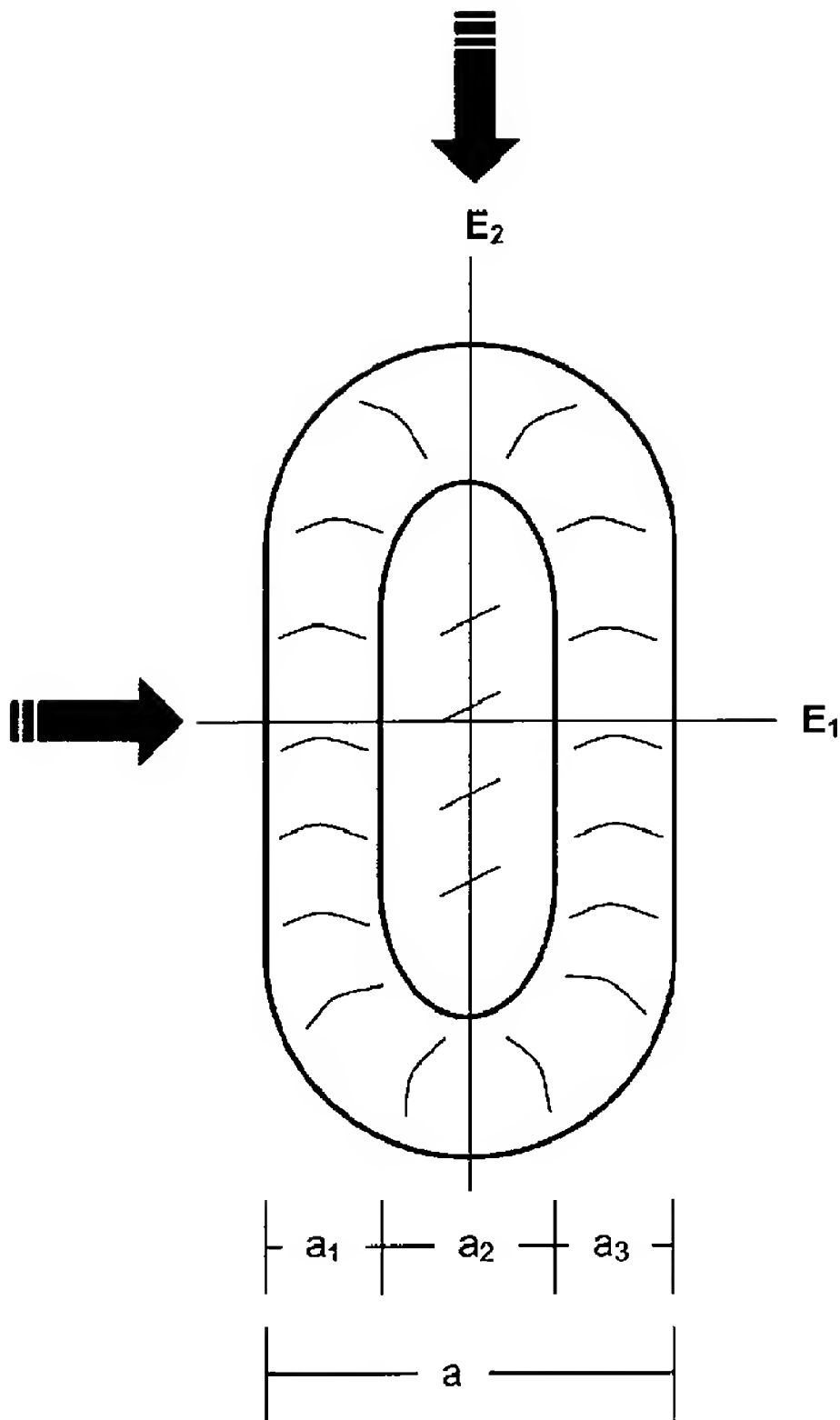
도면9b



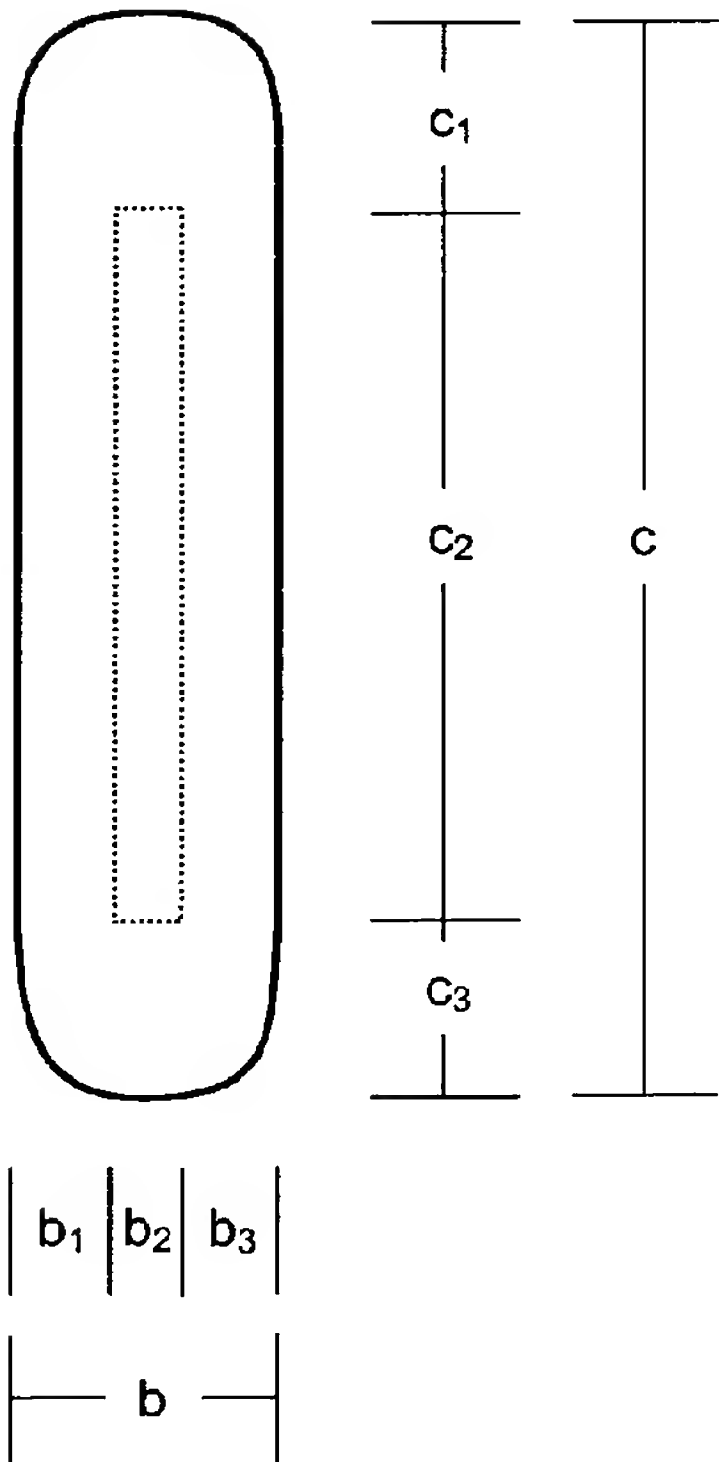
도면9c



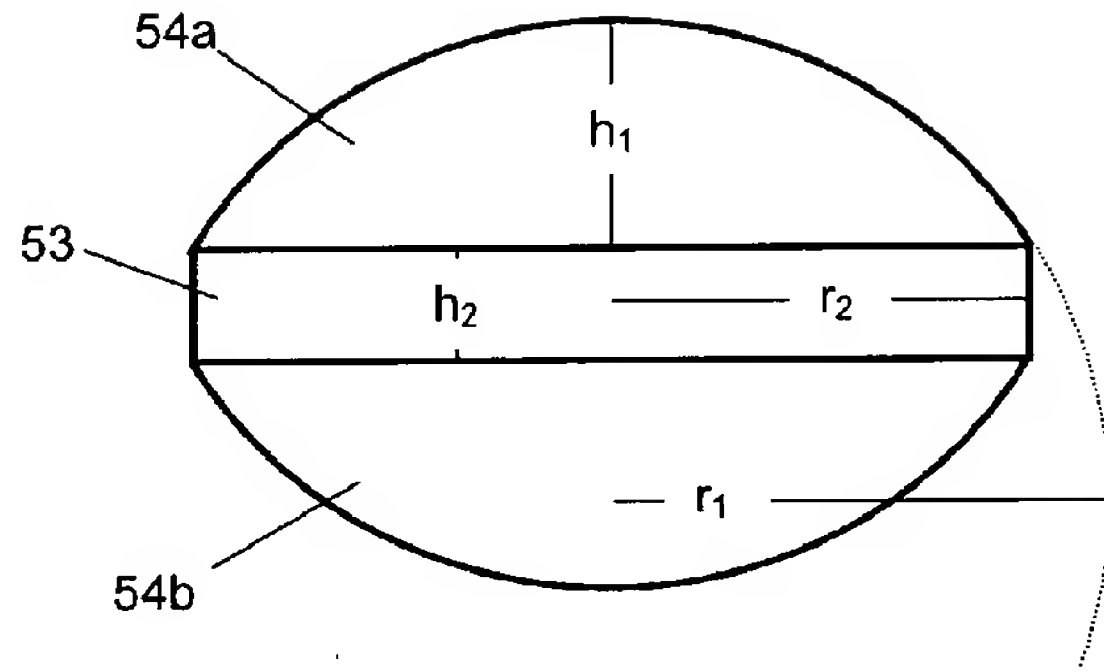
도면10a



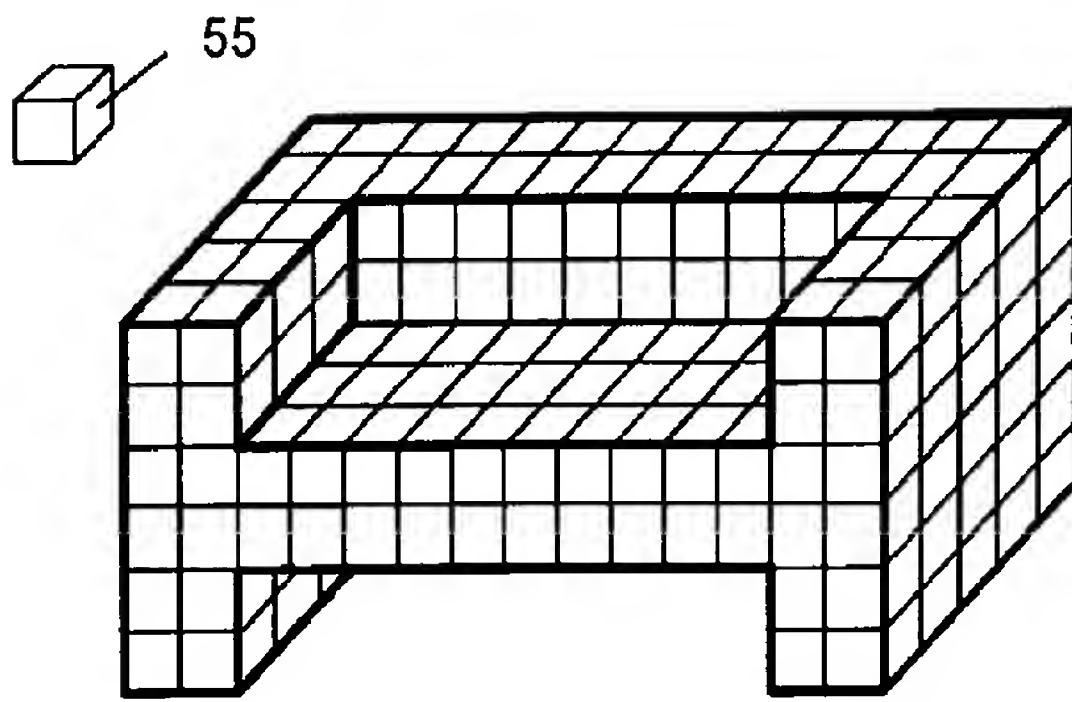
도면10b



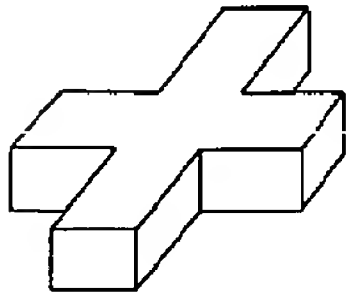
도면11



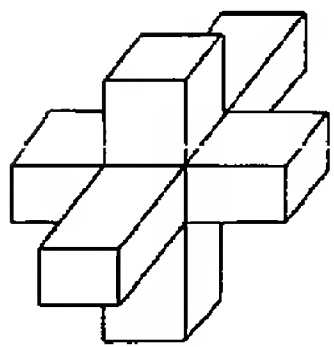
도면12



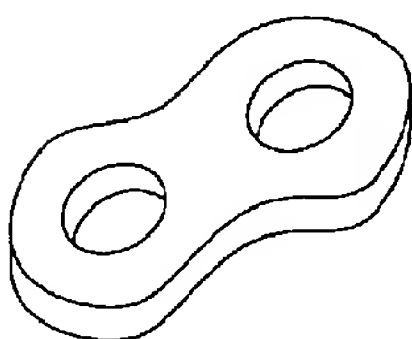
도면13a



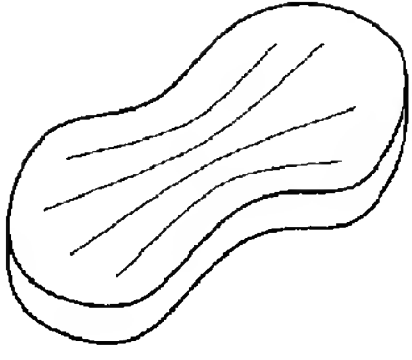
도면13b



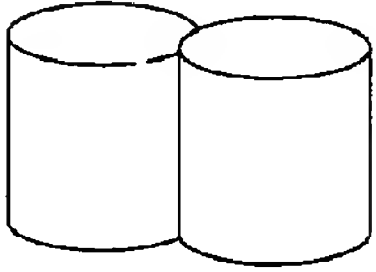
도면14a



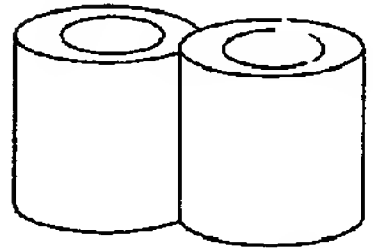
도면14b



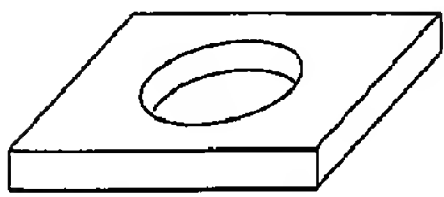
도면14c



도면14d



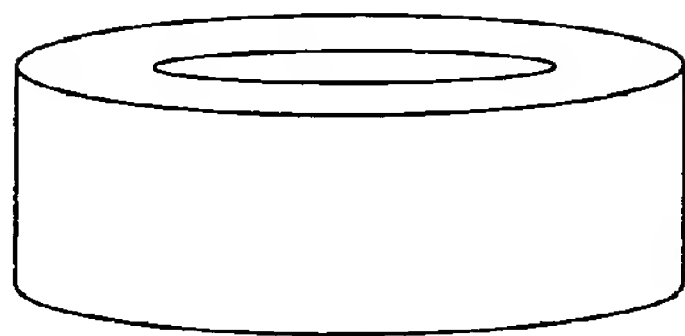
도면14e



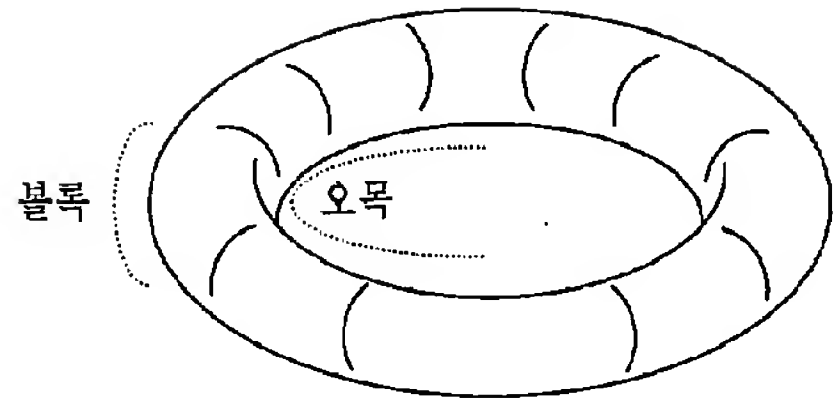
도면14f



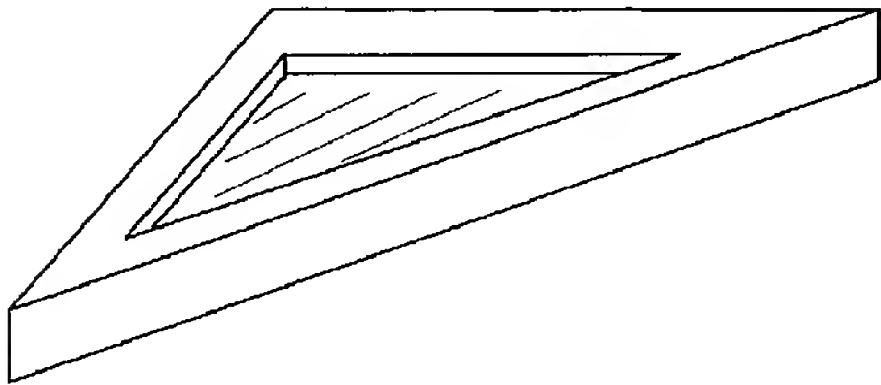
도면15a



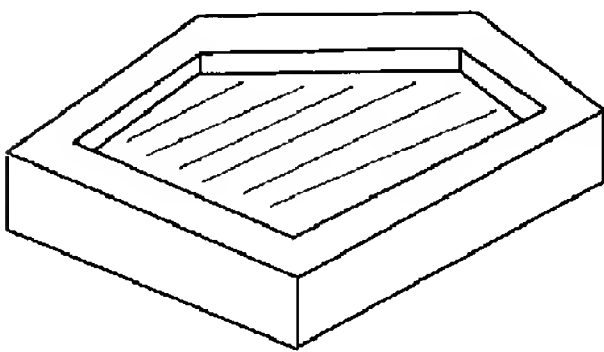
도면15b



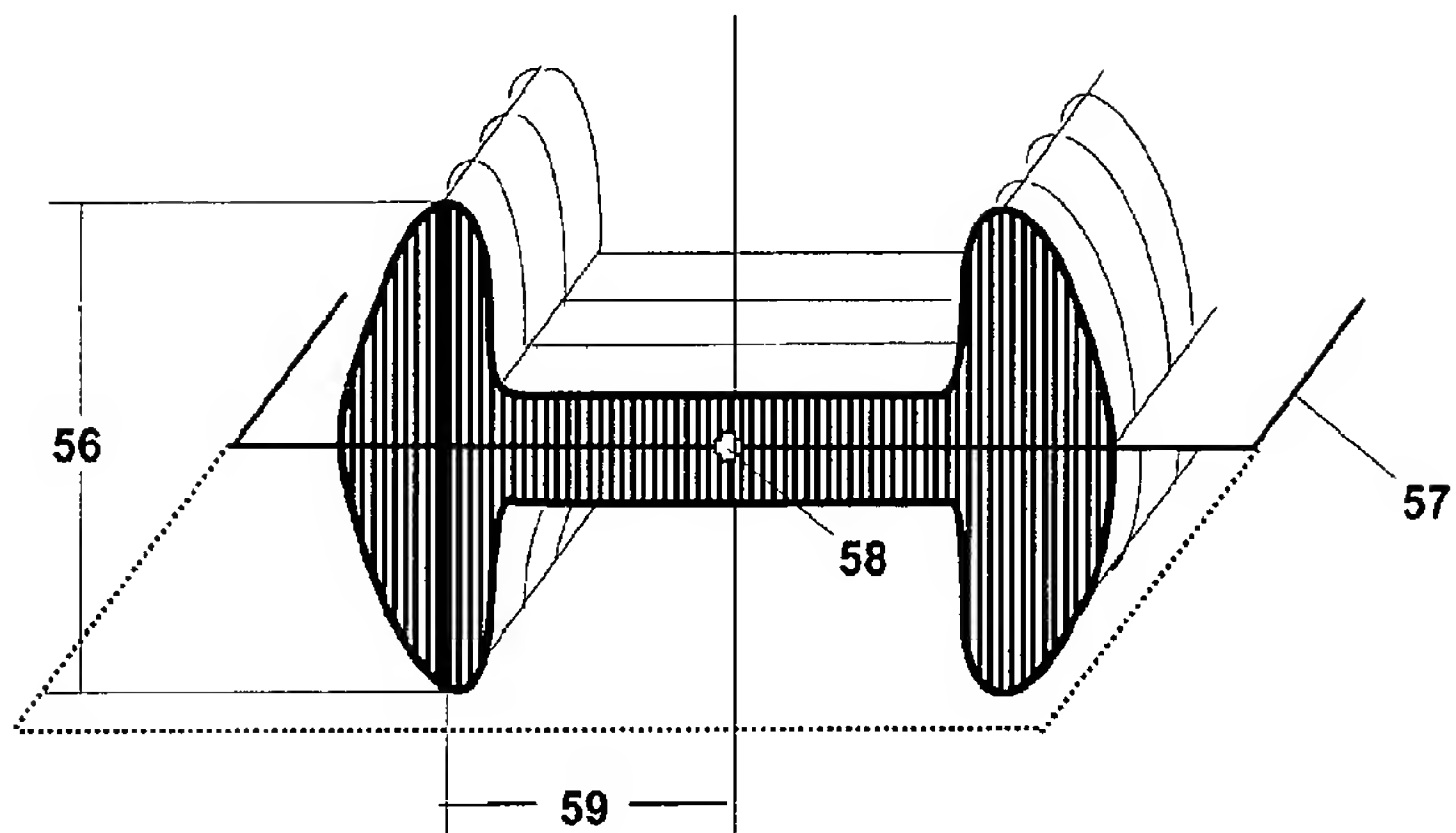
도면16a



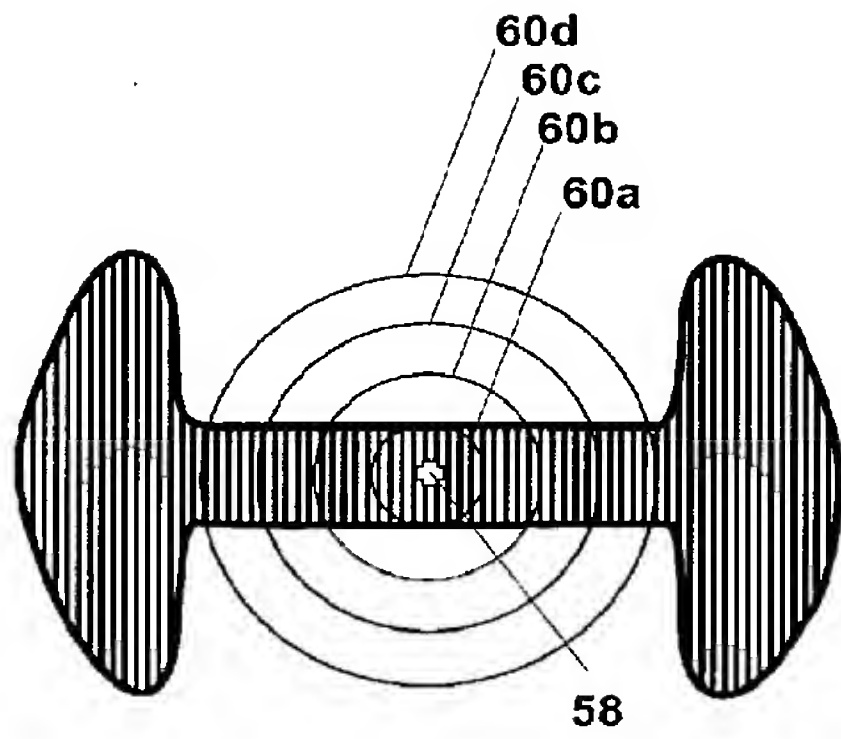
도면16b



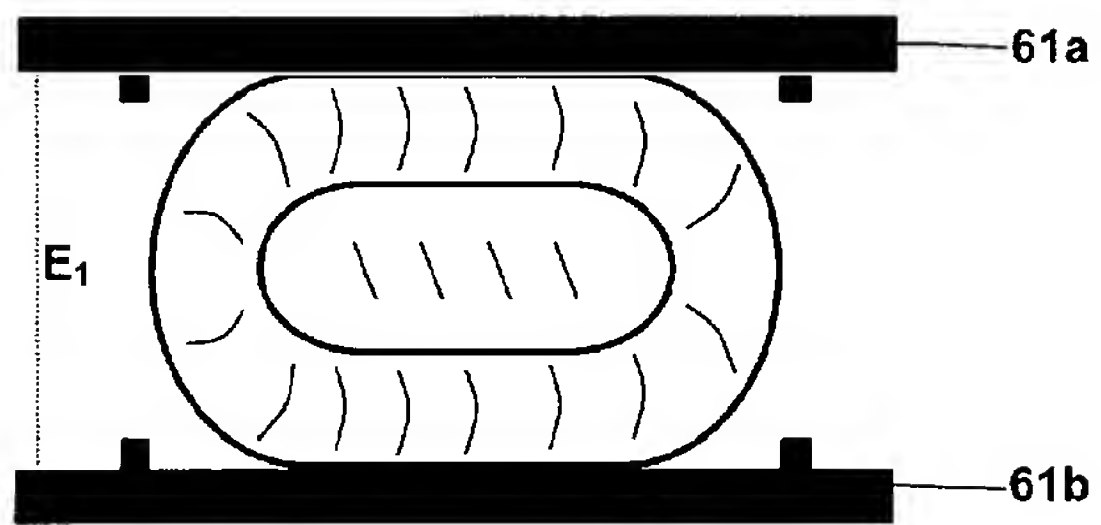
도면17a



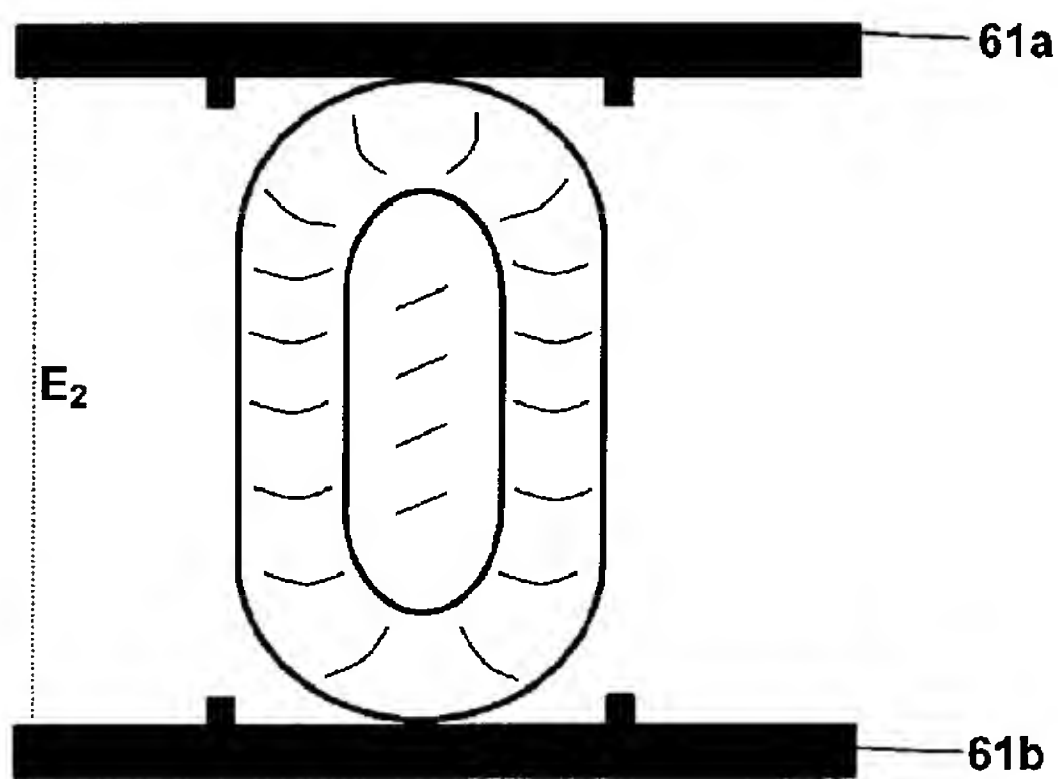
도면17b



도면18a



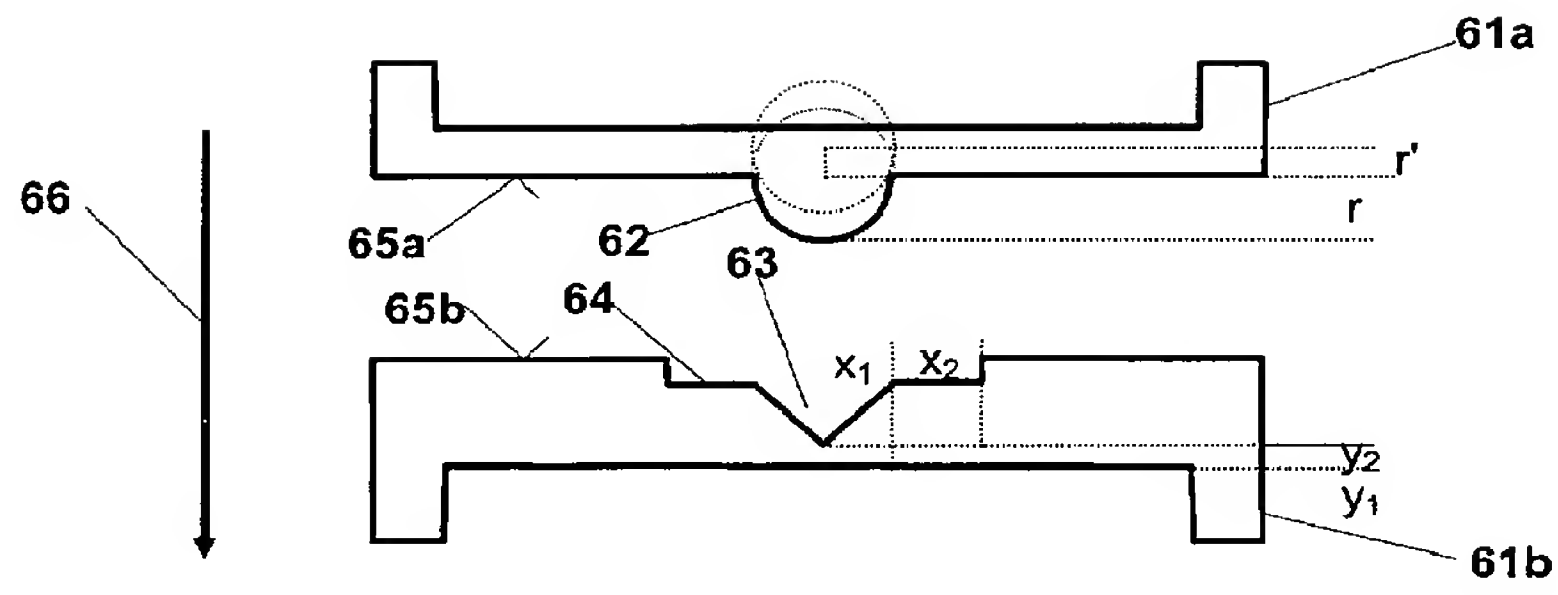
도면18b



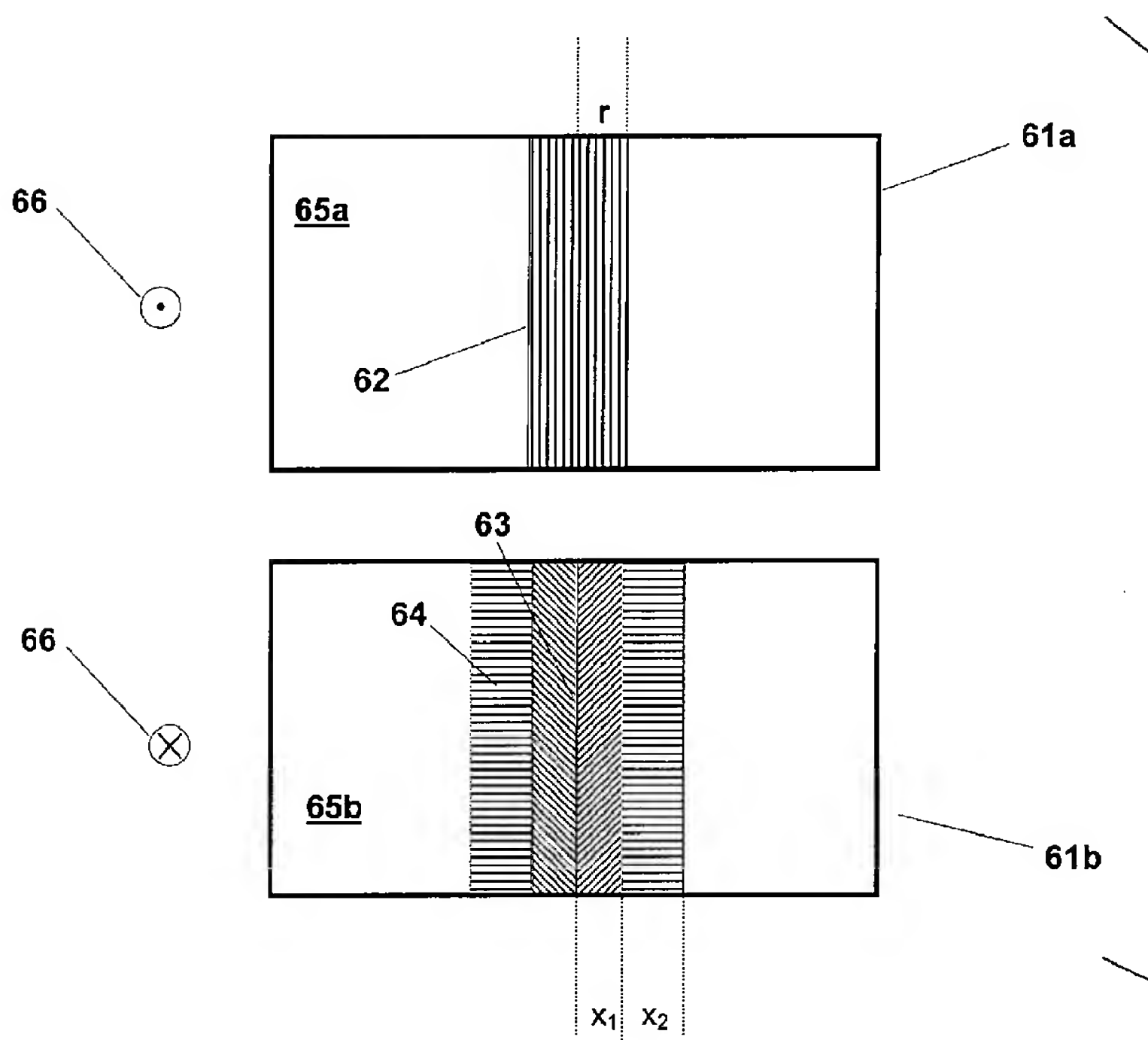
도면18c



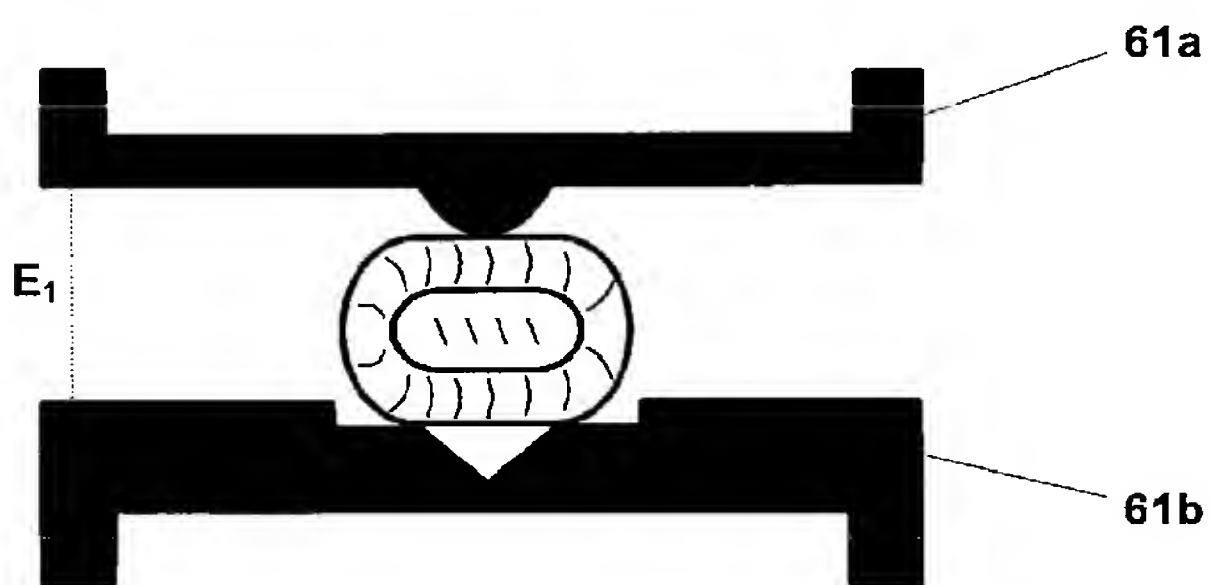
도면19a



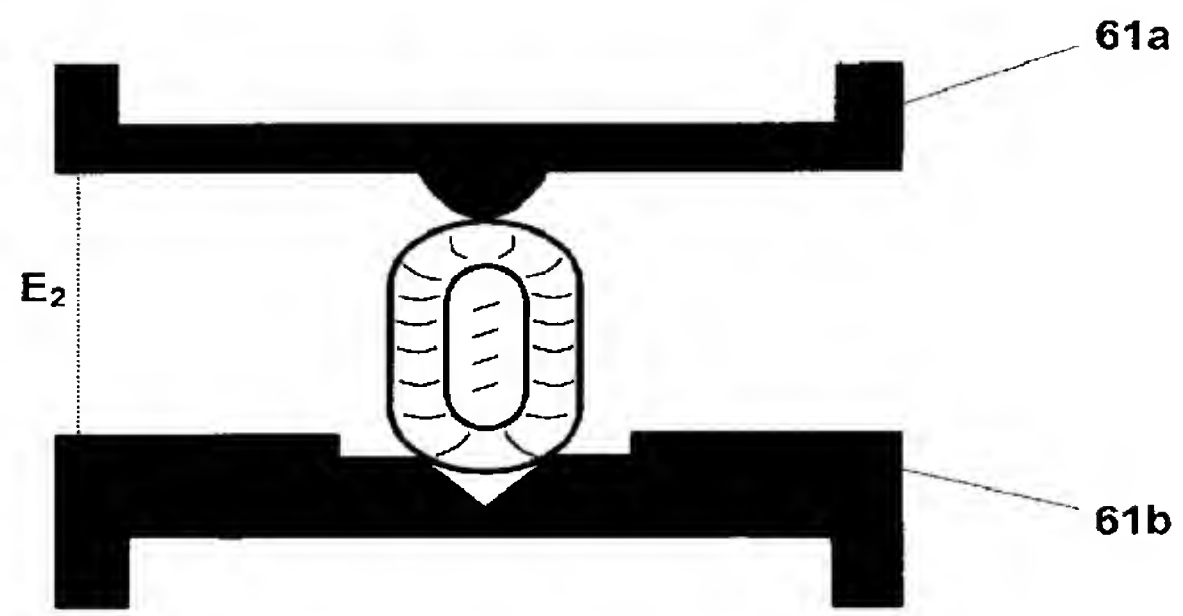
도면19b



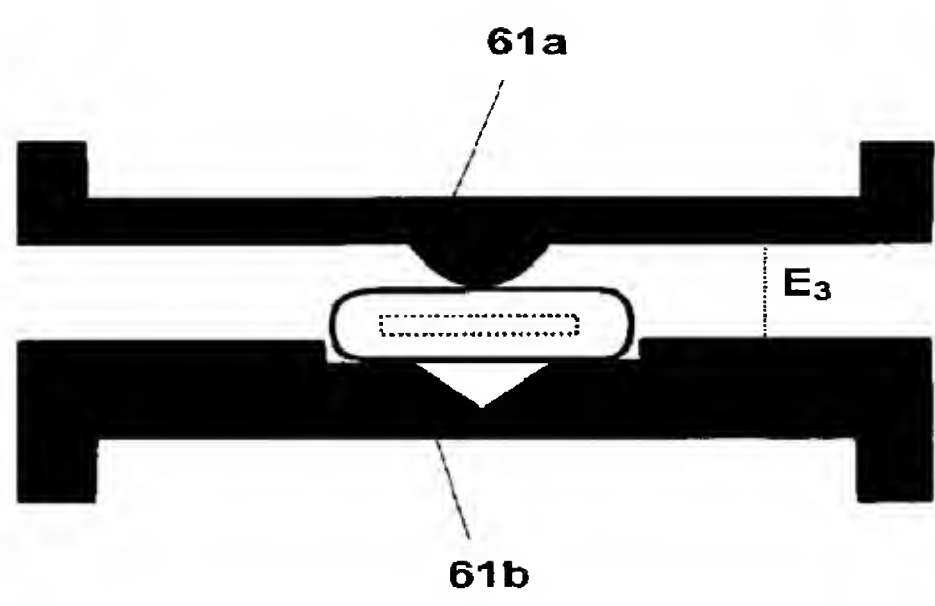
도면20a



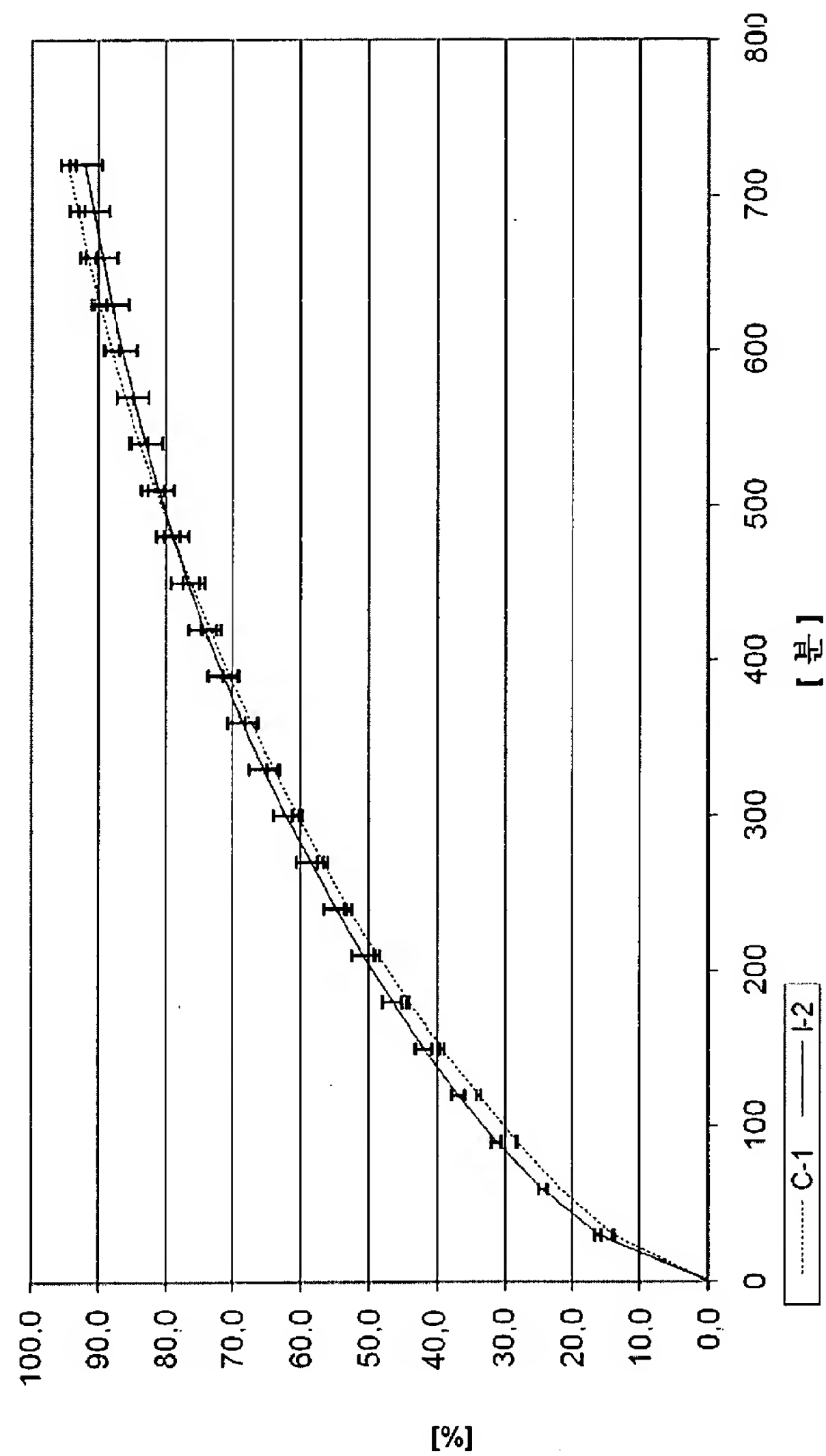
도면20b



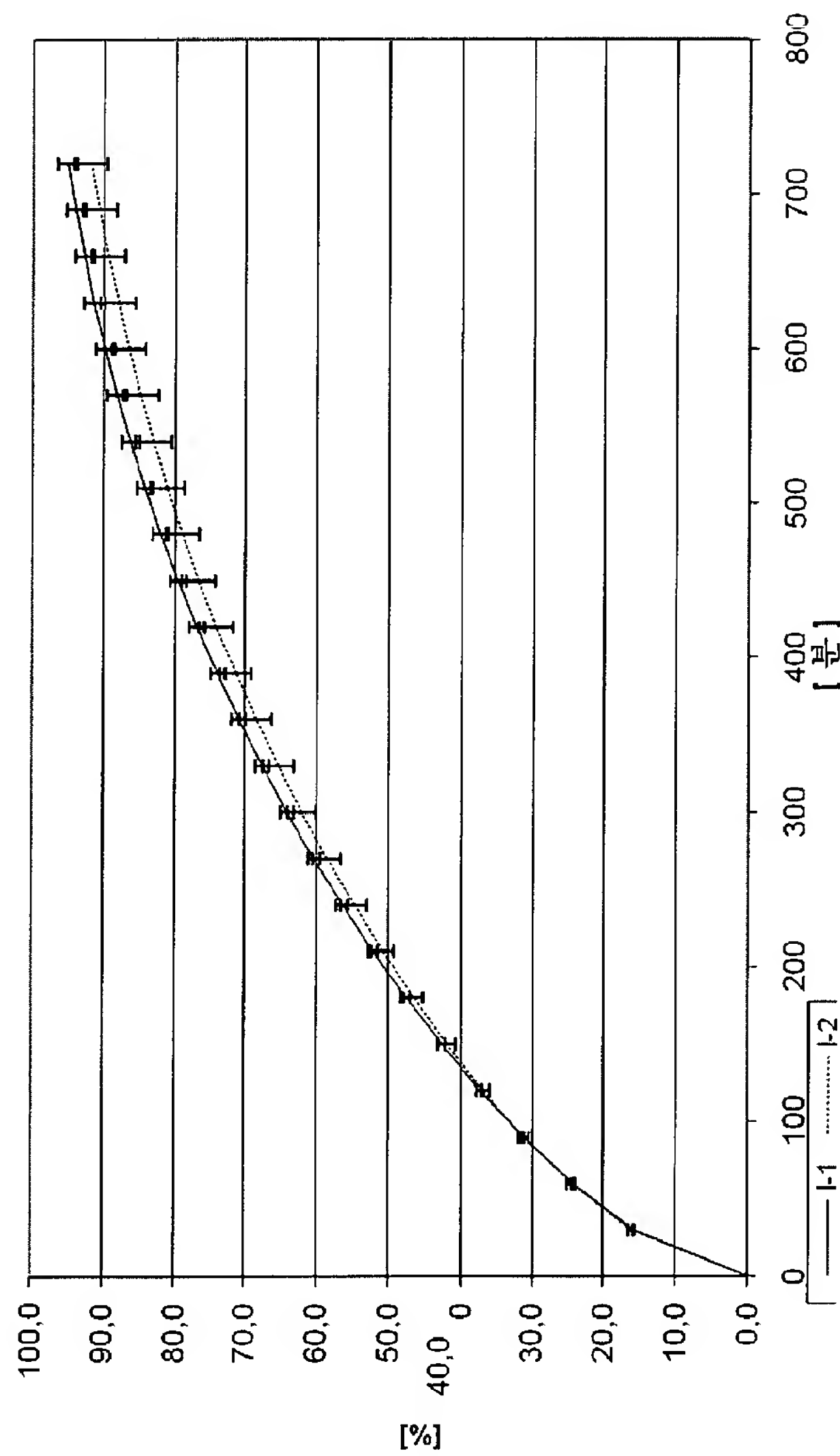
도면20c



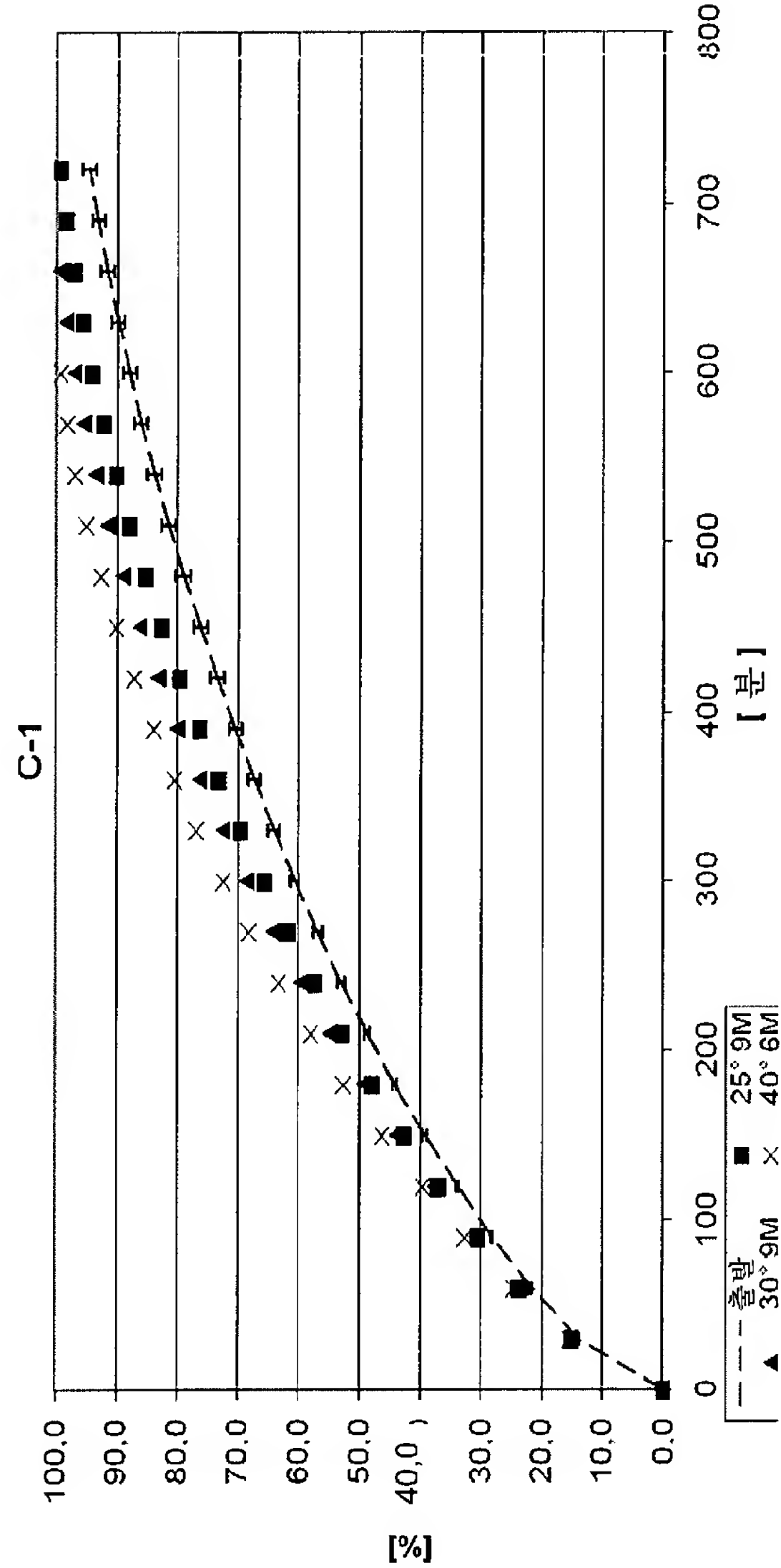
도면21



도면22



도면23



도면24

